Année 1912-1913 *N° 88*

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

ÉTUDE PHARMACEUTIQUE

DU

SIROP D'IODURE DE FER

ET DE SES COMPOSANTS

THÈSE

présentée et publiquement soutenue à l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le Avril 1913

PAR

Joseph Marius RICARDOU

Pharmacien de 1ère classe
Chimiste-Expert des Tribunaux
Lauréat de l'Ecole Sup. de Phcie de Paris
et de la Société de Pharmacie de Paris
Ex-Interne des Hôpitaux
Officier d'Académie

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY { MM. JADIN, Président.
FONZES-DIACON, Professeur.
ASTRUC, Professeur-Adjoint.

PARIS
A. MALOINE, Editeur
25-27, *Rue de l'Ecole de Médecine*, 25-27
1913

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534916_0085

DU

SIROP

D'IODURE DE FER

DU MÊME AUTEUR :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ASCLÉPIADACÉES. (*Société d'Editions-Scientifiques, Editeur*), PARIS 1893.

(Ouvrage couronné par la Société (*Académie*) de pharmacie de Paris).

COMMUNICATIONS : Bulletin de Pharmacie du Sud-Est, 1906, p. 232-236 ;

Ibid — 1907, p. 260-263 ;

Bulletin du Syndicat des Pharmaciens des Alpes-Maritimes, 1908, p. 54-58.

De L'ÉVOLUTION en PHARMACIE : Bulletin du Syndicat des Pharmaciens des Alpes-Maritimes, 1908, p. 97-98.

Quelques données à propos du SIROP D'IODURE DE FER Bulletin des Sciences Pharmacologiques, 1912, p. 667.

Année 1912-1913 *N° 88*

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

ÉTUDE PHARMACEUTIQUE

DU

SIROP D'IODURE DE FER

ET DE SES COMPOSANTS

THÈSE

présentée et publiquement soutenue à l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le Avril 1913

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

Joseph Marius RICARDOU

Pharmacien de 1ère classe
Chimiste-Expert des Tribunaux
Lauréat de l'Ecole Sup. de Phcie de Paris
et de la Société de Pharmacie de Paris
Ex-Interne des Hôpitaux
Officier d'Académie

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY { MM. JADIN, Président.
FONZES-DIACON, Professeur.
ASTRUC, Professeur-Adjoint.

PARIS
A. MALOINE, Editeur
25-27, *Rue de l'Ecole de Médecine*, 25-27
1913

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

ADMINISTRATION

MM. G. MASSOL (I. P. ❀) ..... *Directeur.*
F. JADIN (I. P. ❀) ..... *Assesseur.*
E. IZARD (I. P. ❀) ..... *Secrétaire.*
H. GOT (I. P. ❀)..... *Secrétaire honoraire.*

PROFESSEURS

MM. L. COURCHET (I. P. ❀) ..... *Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*
G. MASSOL (I. P. ❀) ..... *Physique.*
Ch. ASTRE (I. P. ❀) ..... *Chimie générale.*
L. PLANCHON (I. P. ❀) ..... *Matière médicale.*
F. JADIN (I. P. ❀) ..... *Pharmacie.*
H. IMBERT (I. P. ❀) ..... *Chimie analytique et Toxicologie.*
H. FONZES-DIACON (I. P. ❀) .... *Chimie minérale.*

PROFESSEUR-ADJOINT

M. A. ASTRUC (I. P. ❀) ..... *Pharmacie galénique. Hydrologie.*

CHARGÉS DE COURS

MM. L. GAUCHER (I. P. ❀) ..... *Botanique cryptogamique. Zoologie.*
P. J. TARBOURIECH (I. P. ❀) .. *Chimie biologique. Chimie organique.*

AGRÉGÉS

MM. L. GAUCHER (I. P. ❀)
A. ASTRUC (I. P. ❀)
P. J. TARBOURIECH (I. P. ❀)

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. M. A. FAUCON (A. ❀)..... *Physique.*
A. JUILLET (A. ❀) ..... *Histoire naturelle.*
FARRÉ ..... *Chimie et Pharmacie.*

NOTA.— L'Ecole de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

AVANT-PROPOS

Nous avons, avant toute chose, un agréable devoir à remplir, celui de remercier de leur extrême bienveillance les Maîtres distingués que nous avons pris pour guides et pour conseillers de nos travaux : MM. les Professeurs JADIN, FONZES-DIACON et ASTRUC, *de l'Ecole Supérieure de pharmacie de Montpellier.*

Tous trois nous ont accueilli avec la plus charmante affabilité et nous ont donné de grand cœur de précieux avis, grâce auxquels nous avons pu mener à bien notre tâche. C'est dire la grande part qui leur appartient de notre affectueuse gratitude.

Nous devons une reconnaissance particulière à M. le Professeur ASTRUC, *qui a bien voulu nous indiquer le sujet de notre travail et multiplier à notre égard les marques de son inépuisable bonté.*

Qu'enfin M. le professeur JADIN *daigne recevoir nos respectueux remerciements pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.*

INTRODUCTION

Parmi les questions appartenant au vaste domaine de la pharmacologie, il n'en est guère qui aient fait couler autant d'encre et soulevé plus de controverses que celle du sirop d'iodure de fer. Nous trouvons l'écho de ces discussions aussi bien dans nos Commissions officielles que dans nos Sociétés savantes et nos publications scientifiques, en France comme à l'Etranger.

De fait, le sirop d'iodure de fer, tel qu'il avait été primitivement établi, présentait à tous égards de telles défectuosités, que Chimistes et Pharmaciens, dans un noble souci de perfectionnement, ne pouvaient manquer d'en chercher et d'en préciser le remède. Aussi les voyons-nous étudier tour à tour le choix d'une bonne formule, la fixation d'un mode rationnel de préparation, les conditions capables d'en assurer la pureté chimique et la conservation inaltérable, sans compter les avantages thérapeutiques inhérents à tel ou tel procédé particulier. Si nombreux ont été les tra-

vaux ainsi suscités qu'il serait impossible de les mentionner tous : une telle compilation serait, d'ailleurs, sans utile portée.

Le but que nous nous sommes proposé est la mise au point, aussi précise et aussi judicieuse que possible, de cette question si controversée du sirop d'iodure de fer.

Pour y parvenir, nous nous sommes d'abord appliqué à mettre un peu d'ordre parmi tout ce qui a été dit et fait à son sujet; puis, après avoir coordonné toutes ces notions, nous rendons compte de nos recherches personnelles, présentant, en matière de conclusion, la méthode d'essai qui nous paraît être la meilleure ainsi que les formules nous semblant devoir répondre à tous les desiderata, aussi bien à ceux des chimistes qu'à ceux des thérapeutes.

Comme préambule à notre travail, nous avons estimé de quelque intérêt de jeter un coup d'œil sur les précurseurs du sirop d'iodure de fer, c'est-à-dire sur les premières médications ferrugineuses et iodées. Tout rappel du passé est, en effet, fructueux en enseignements.

Nous avons également tracé une courte étude des deux composants iode et fer, au point de vue

spécial qui nous intéresse, et en insistant au passage sur certaines questions d'importance pratique, telles que celles de l'élimination du fer et de sa recherche dans les urines.

Enfin, sans vouloir trop nous éloigner du cadre de notre sujet, nous avons indiqué, d'après les principaux auteurs et les plus récentes recherches, la valeur thérapeutique du sirop d'iodure de fer, ses propriétés, son mécanisme d'action, ses usages, son mode d'emploi.

HISTORIQUE

Il est toujours intéressant, lorsqu'on étudie un agent thérapeutique, de l'envisager au point de vue historique, de considérer la place qu'il a occupée dans la matière médicale de nos devanciers et de suivre son évolution au milieu des progrès de la science. Procéder ainsi, c'est obéir au principe de GALIEN qui voulait que le praticien fût doublé d'un philosophe et qu'il tirât sa philosophie, non seulement de sa propre expérience dans le temps présent, mais encore de celle des autres dans le passé. C'est, en effet, comme une loi de la nature humaine que tous les efforts de nos facultés et toutes les opérations de notre raison aient une portée moindre, lorsque nous n'embrassons que l'horizon limité à notre stricte ambiance, nous refusant à jeter un regard rétrospectif vers ce qui nous a précédé et à ouvrir l'oreille aux enseignements de la tradition : « C'est, dit MONTAIGNE, un commun vice, non du vulgaire seulement, mais quasi de tous hommes, d'avoir leur visée et leur

arrest sur ıe train auquel ils sont nays. » Si l'évocation du passé nous fait reculer, c'est à la manière des coureurs qui reviennent sur leurs pas pour prendre un élan plus robuste; si nous nous livrons à de profondes fouilles, c'est afin d'édifier sur des bases plus solides. Nous ne croyons donc pas faire une œuvre stérile en insistant un peu longuement sur l'historique des composants de l'Iodure de fer, sur le Fer et sur l'Iode.

Le Fer

Le Fer, appelé *Σιδήρος* par les Grecs, Ferrum par les Latins et placé par les alchimistes sous le vocable de Mars, à cause des rapports mystérieux qu'ils supposaient exister entre ce métal et la planète du dieu des combats, a été, chez tous les peuples, l'emblème de la force. Répandu à profusion dans la nature, d'une telle utilité que si, tout à coup, il venait à manquer, l'édifice social s'en trouverait ébranlé, il n'est pas étonnant qu'il ait été toujours entouré des plus grands honneurs et que, de préférence à tout autre métal, il ait attiré comme moyen de guérison l'attention de tous, du vulgaire et des médecins.

Aussi, pour retrouver la date de son introduction dans la thérapeutique, faudrait-il remonter aux périodes de la préhistoire, à l'époque voilée de ténèbres où vivait Tubalcaïn, le premier forgeron, *malleator et faber in cuncta opera ferri.* Apollodore de Rhodes, l'historien des temps fabuleux de la Grèce, rapporte qu'Iphiclus, fils de Thiestus, ne pouvant avoir d'enfants, le devin Melampus lui fit boire, pendant dix jours, de la rouille qu'il avait râclée d'un couteau oublié dans un chêne : *Τῷ Ἰφίκλῳ τὸν ἰὸν ξύσας ἐπὶ ἡμέρας δέκα ἔνωχε πεῖν* : un fils nommé Podarque fut l'heureux résultat de ce traitement (1). Homère, accablé par une sénilité précoce, cause de sa cécité, aurait employé une thérapeutique analogue, mais avec moins de succès.

Si nous quittons le domaine de la légende pour celui de l'histoire, nous voyons le fer mentionné par Hippocrate comme un remède contre la stérilité. Voici ce que dit à ce propos le Père de la Médecine : « Lorsque la matrice reçoit la semence et que, néanmoins, la femme ne conçoit pas, cela provient souvent de ce que

(1) Apollodore. — Bibliotheca recens, sive de deorum origine L. II.

l'orifice est trop dilaté, que les règles sont trop abondantes et que la matrice est trop humide ; cela se produit en raison d'une affection de l'utérus ou d'un mauvais état général : on y remédie au moyen de fumigations pratiquées avec de l'eau de mer où l'on jette des morceaux de fer rougis au feu (1). »

Dans son *Traité de la Matière médicale*, Dioscoride étudie la rouille (*Rubigo ferri*) et le mâchefer (*Stercus ferri*). A ces deux substances, il attribue des vertus astringentes. Leur application *in situ* arrête le flux menstruel, tandis que leur absorption dans un breuvage favorise la conception. On les emploie extérieurement contre les affections cutanées, contre les conjonctivités, les ongles incarnés, les hémorroïdes, pour raffermir les gencives. Le mâchefer, la moins active des deux préparations, est un contrepoison de l'aconit. Le vin ou l'eau dans lesquels on aura éteint un fer chaud est une boisson utile dans la diarrhée, dans les affections de la rate, dans les débordements de bile (2).

(1) Hippocrate. — Œuvres complètes. — Traité de femmes stériles.

(2) Dioscoride. — Traité de la matière médicale. Liv. V, Ch. 53.

Galien vantait également les propriétés astringentes du fer. Il nous a laissé la formule d'un liniment à base de mâchefer pulvérisé dans du vinaigre, qu'on employait contre les suppurations d'oreilles (1).

Dans son *Traité de la Médecine*, Celse classe l'écaille de fer (*Squama ferri*) parmi les médicaments hémostatiques. Il indique, en outre, un collyre (*Sphœrion Collyrium Euelpidis*) composé de pierre Hématite (oxyde rouge de fer) lavée (2).

Cette hématite est aussi prônée par Aetius pour arrêter les crachements de sang et pour cicatriser les ulcères des yeux (*sanguinis sputo conducit ; ulcera oculorum ad cicatricem producit*) (3) ; par Alexandre de Tralle, qui s'étend longuement sur les avantages qu'on en retire dans le traitement des hémoptysies : aux malades qui crachaient abondamment le sang, il la donnait mélangée au suc de grenade ; dans les cas moins graves, il se contentait de la prescrire dans de l'eau chaude ; l'essentiel était qu'elle fût finement porphyrisée, légère comme

(1) Galien. — De Simpl. Med., Lib. IX.
(2) Celse. — Traité de la Médecine, Liv. V.
(3) Aetius. — Tetralibri 1^mo^, Sermo secundus. C. XIII, Editio Cornarii, 1549.

un soufle : *opportet ut in tenuissimum pulverem redigatur sitque aereus et vento persimilis* (1). La dose en était d'environ quatre scrupules. Ce traitement, au dire d'Alexandre de Tralle, était également applicable aux malades qui crachent du pus : il dessèche leurs ulcères au point de faire cesser la bronchorrée et la toux : *ut non amplius pus generaretur neque æger a tussi infestaretur.* Le même auteur recommandait contre la dysenterie du lait où l'on avait plongé des lames de fer rougies au feu et contre le squirrhe de l'intestin, de l'écaille de fer (2).

Cœlius Aurelianus parle de l'usage que faisaient ses contemporains des eaux ferrugineuses (*aquas ferrugineas quas σιδηροξούσας appellant*) contre l'éléphantiasis et l'esquinancie, mais il blâme ceux qui appliquaient ce remède aux épileptiques (3).

Citons, pour en finir avec les médecins de l'école Gréco-romaine, Paul d'Egine qui conseille l'eau ferrée comme une boisson fortement

(1) Alexandri Tralliani. — De Arte medica, Libri XII. — Lib. VII, Cap. I, de Hemoptœ.
(2) *Ibid.* — Lib. VIII, Cap. 1 et Cap. 13.
(3) Cœlii Aureliani. — De Morbis acutis et chronicis, Lib. III, IV, VIII.

dessicative, utile aux dysentériques, aux cholériques, à tous ceux qui ont l'estomac atone (1).

Il ne semble pas que l'école Arabe ait fait un grand usage de la médication martiale. Toutefois, l'un des plus illustres de ses représentants, Avicenne, lui accorde une place importante dans sa pratique médicale : il a recours à la rouille, comme styptique dans les hémorragies des parturientes, en pansements sur les érysipèles et sur les pustules, en collyre contre les conjonctivites. Il estime l'eau de rouille propre à combattre les troubles digestifs reconnaissant pour cause la débilité de l'estomac, à dessècher les hémorroïdes et à assurer la fécondité : *exsicat hæmorrhoïdas, confortat coïtum* (2).

Au Moyen-Age, les médecins, à l'instigation de l'Ecole de Salerne, recommandent le fer : dans les maladies saturniennes, comme la chlorose au teint blafard, les alchimistes appliquaient la médication contraire, c'est-à-dire martiale. La théorie était grotesque ; mais, aujourd'hui encore, c'est du fer qu'on donne dans l'anémie (3)

(1) Pauli Æginetæ. — Medici opera. — Lugduni, 1568.
(2) Avicenne. — Liber Canonis. Lib. II, Cap. 237 et 251.
(3) Dr Maurice Rollet.— Médecins astrologues, Paris 1910.

Le fougueux Paracelse, dans ses réquisitoires grandiloquents contre la pharmacopée classique, avait trop généralement inspiré le goût des préparations chimiques pour que ses disciples ne vissent pas dans le fer le médicament qui devait être la panacée universelle. Ils le présentèrent, en effet, sous les formes les plus variées et, si leur fol espoir ne se réalisa pas, ils enrichirent du moins la matière médicale de plusieurs préparations martiales jusqu'alors inconnues, car leurs devanciers en étaient restés à l'utilisation de l'eau ferrée, de la limaille de fer et de l'éthiops martial (oxyde de fer noir).

Van Helmont attribuait au fer la vertu paradoxale d'être à la fois astringent et laxatif : astringent par sa nature propre, laxatif parce qu'il se combine avec le sel de l'organisme pour constituer des substances solubles qu'on retrouve dans les selles : *ut videre est in stercorum Spadanorum nigrore* (1).

Montuus, Mercatus (2), Ettmuller (3), Van Swieten (4) indiquaient les martiaux dans les

(1) Van Helmont.— Ortus medicinæ.— Paradoxum V. 1652.
(2) Mercatus. — Gynæc. Basil. 1586.
(3) Ettmuller. — Opera omnia, 1696.
(4) Van Swieten. — Commentaria in Herm. — Boerhaave. Lugd. Bat. 174.

états cachectiques, comme reconstituants à la suite des pertes de sang, à l'imitation d'Ambroise Paré (1) qui, après ses opérations, ordonnait du fer pour « remettre en vigueur et guérir » ses malades.

Sydenham en faisait le remède idéal de l'anémie, capable de rendre au corps sa chaleur et aux tissus leur teinte vermeille : *exteriora corporis incalescere, facies non amplius pallida et mortuis concolor, sed vivida carni et sanguine purpurata* (2).

Wepfer (3) et Boerhaave (4) l'utilisaient dans le traitement de l'hydropisie, Mead (5) dans les fièvres intermittentes, surtout dans celles qui s'accompagnent d'un état asthénique, Jacobi (6) dans la leucorrhée, Zacutus Lusitanus et Schenk dans l'hypocondrie et dans l'hystérie avec relâchement des fibres, Benevoli dans les vertiges, la faiblesse provenant de maladies ou d'excès, Wedel dans les affections vénériennes.

---

(1) Ambroise Paré. — Œuvres complètes, Paris, 1575.
(2) Sydenham. — Opera omnia medica. T. I.
(3) Wepfer. — De medic. Chalybeatis Heidelbergœ 1711 (in Haller, Disputat ad marborum historiam, Lausannœ 1757).
(4) Hermanni Boerhaave. — Libellus de mat. medica, sectio 1250.
(5) Mead. — Monita et præcepta monita.
(6) Jacobi. — De fluore albo mulierum. — Erfurt, 1708.

Cependant la vogue du fer a subi des fluctuations en rapport avec celles qu'éprouvait la médecine entière, sous la poussée des différents systèmes. Il a été plus ou moins employé selon les théories, selon l'astre qui éclairait la science. A l'époque du Brownisme, alors que dominait la théorie de l'excitabilité, la nosographie se réduisait, en quelque sorte, aux états asthéniques, et les médications toniques couvraient, à elles seules, le champ entier de la thérapeutique ; il n'est pas étonnant que les préparations martiales aient bénéficié de cette façon de voir et qu'elles aient joui d'une vogue immense. A la suite des théories de Broussais sur l'inflammation se déclara une faillite des toniques, et l'emploi des martiaux devint exceptionnel. Cette époque fut désastreuse pour la matière médicale : « la doctrine de Brown avait entraîné beaucoup de malheurs : Broussais, voulant y mettre un terme, en amena d'autres » (Jacques) (1). Mais ces exagérations ne tardèrent pas à porter leur fruit en créant la thérapeutique que nous possédons actuellement, caractérisée par l'em-

(1) Jacques. — Sur l'emploi thérap. des ferrug. — Thèse Strasbourg, 1843.

ploi judicieux du fer, également distante du trop et du trop peu. C'est d'ailleurs, suivant la remarque du Dr H. Leclerc (1), « une règle de l'esprit humain, que la chute d'un excès dans l'autre soit nécessaire pour lui faire découvrir le juste milieu, ce centre où les énergies humaines deviennent utiles, parce qu'elles savent atteindre le but, sans le dépasser ».

Quoi qu'il en soit, retenons, au point de vue strictement pharmaceutique, que, pendant de longs siècles, l'utilisation médicamenteuse du fer fut représentée par l'emploi de la rouille et de l'eau ferrée, puis par celui de la limaille de fer et de l'éthiops martial (oxyde de fer noir).

Nous voyons ensuite, à une époque plus récente, le sous-carbonate de fer rallier les préférences : c'est ainsi que, vers 1800, on y avait recours de façon presque exclusive.

Ce sont enfin les sels solubles qui font leur entrée en scène, avec, au tout premier rang, le protoiodure, dont nous traçons plus loin l'historique détaillé.

(1) H. Leclerc. — Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1896.

L'Iode

Bien que la découverte n'en date que d'un siècle, on peut dire que l'histoire médicale de l'iode remonte à une haute antiquité. En effet, les anciens avaient introduit, dans leur pharmacopée, plusieurs substances qui devaient leur *modus agendi* à des principes iodés. La généreuse « *Natura medicatrix* » leur avait révélé, empiriquement, ce que devait confirmer la chimie, bien des siècles plus tard.

De ces substances, l'une des plus employées était l'éponge (Σπόγγος, *Spongia Maris*) qu'on utilisait calcinée, sous le nom de Charbon d'éponge ou d'Eponge calcinée. Elle a été successivement vantée par Dioscoride, qui considérait la cendre d'éponge comme « fort bonne aux offuscations des yeux causées de siccité d'humeurs et en toute autre chose où il y aura mestier d'abstertion et d'astriction (1) » ; par Galien, qui lui reconnaissait une vertu âcre et résolutive (2) ; par Aetius, qui en faisait un hémostatique et un cicatrisant, lorsqu'on l'absorbait mélangée à de

(1) Les Commentaires de Mathioli sur Dioscoride. — Traduct. du Pinet.

(2) Galien. — Des simples médicaments, Liv. I.

l'eau froide, à de la *posca* ou à du vin chaud (1) ; par Albucasis (2), par Arnault de Villeneuve (3). « On fait brusler les éponges et l'on employe leur cendre pour le goistre, pour le scorbut, dit N. Lemery. La dose en est depuis demi-scrupule jusqu'à demi-dragme (4) ».

Hufeland, un des thérapeutes les plus judicieux de la fin du XVIII^e^ siècle, préconisait également la poudre d'éponge calcinée comme un des meilleurs spécifiques du scorbut et du goître : Girtanner la donnait contre les ulcérations vénériennes de la gorge et Valentin l'employait intus et extra contre la goutte (5).

Elle faisait partie de nombreuses préparations telles que la *Poudre de Sancy*, dont Guibourt et Gendrin ont publié l'analyse (6), la *Poudre de Wirtemberg*, la *Poudre strumale* employée avec succès par Fodéré, (7) de Strasbourg, et le collier

(1) Aetius. — *Op. cit.* Cap. 73.
(2) Albucasis. — De Chirurgià, Oxford, 1778.
(3) Arnault de Villeneuve. — Opera omnia cum annotat. Nicolaï Tamelli, 1585.
(4) N. Lemery. — Dictionnaire des Drogues simples, 1715.
(5) Valentin. — *Journal gen. de médecine*. Tome CIV, p. 59.
(6) *Journal gen. de médecine*. Tome CV.
(7) Fodéré. — Refl. pratiques sur les moyens propres à guérir le goître. J. complém. du Dictionn. des Sc. méd., 1823, p. 42.

de Morand, composé de sachets de poudre qu'on appliquait sur les goîtres.

Il faut citer également le Cresson (*Nasturtium officinale*), étudié par Chatin (1), et la Phellandrie (*Phellandrium aquaticum*) comme des agents thérapeutiques dont la médicine d'antan utilisait empiriquement les principes iodés. La Phellandrie, surtout, avait la réputation d'un bon antiscorbutique, à tel point qu'en Belgique, où elle abondait, elle suffisait à peine aux besoins des officines (Munay) (2). D'ailleurs, au XVI^e^ siècle, Leonhardt Fuchsius l'avait déjà indiquée comme capable de remédier à l'oppression de l'asthme et à toutes les maladies occasionnées par le froid (3).

Mais, parmi les simples, celui qui mérite le plus d'attirer l'attention dans l'étude de la genèse de l'iode, est le *Fucus vesiculosus*, désigné sous le nom de *Quercus marina* ou de *Lactuca marina* par Pline qui en faisait un antigoutteux. Il a

(1) Chatin, Le Cresson, sa culture et ses applications médicales et alimentaires, Paris, 1866.

(2) Munay. — Apparatus medicaminum. Tome I, 1793.

(3) Leonhardt Fuchsius. — De Historia Stirpium. Parisis, 1543. Page 329.

été recommandé par Gaubius et Baster (1) comme fondant contre les scrofules, par Richard Russell dans le traitement du goître et des tumeurs (2). Réduit en charbon dans un creuset fermé, il forme ce qu'on nommait l'*Ethiops végétal*.

C'est dans ce Fucus que Courtois (3), de Dijon, salpêtrier à Paris, découvrit, en 1811, l'Iode qui devait enrichir l'arsenal thérapeutique d'un de ses agents les plus précieux.

La première application de ce métalloïde à la médecine fut faite par Coindet (4), de Genève, qui l'administra à des goîtreux : le succès dépassa son espérance et l'Iode fut classé définitivement dans la pharmacopée (5).

Peu après, les expériences de Coindet furent répétées par Brera, de Padoue (6), puis par Jeanson, de Lyon (7) et par Angelot (8) qui, en de

(1) Baster. Opuscula subseciva. tom. 2. p. 121.
(2) Richard Russell. — Liber de Tabe Glandularum.
(3) Courtois. — Ann. de Chimie, T. LXXXVIII, p. 304.
(4) Coindet. — Nouv. rech sur les effets de l'Iode. — Ann. de Ch. et Phys., 1821, p. 252-266.
(5) Ecole supérieure de Pharmacie de Paris. « Recueil de pièces ». T. 25. N° 30.714.
Dr Coindet. — *Hufeland's Journal*, 1822, 1.
(6) Brera. — *Saggio clinico sull' Iodio*. — Padova, 1822 (Ricettario clinico, 3e ed.).
(7) *Archives générales de médecine*, T. IV.
(8) *Ibid.*, T. XII.

nombreux cas de goître, obtinrent des résultats tout aussi satisfaisants que ceux de l'auteur génevois. Velpeau (1), Maunoir et Boinet (2) perfectionnèrent ensuite la méthode de traitement au moyen d'injections iodées.

Notons que l'iode fut d'abord administré pur, puis sous forme d'hydriodate de potasse et de composés iodo-mercuriels. — Biett, de Paris (3), semble avoir été le premier auteur qui ait traité les maladies vénériennes par cette association de l'iode et du mercure. — Comme nous le verrons plus loin, l'introduction en médecine des préparations iodo-ferrées, n'est venue que plus tard.

En 1846, Lugol (4) avait popularisé l'usage de l'Iode dans la scrofule. Bazin, en 1868, devait confirmer cette façon de voir : il déclarait, en effet, que l'iode était un excellent médicament de la première période de la diathèse strumeuse.

C'est également en 1828 que Berton appliqua

(1) Velpeau. — Ann. de Ch., 1845.
(2) Boinet. — Rev. méd. fr. et étrangère, 1854, p. 521.
» Gaz. hebd. de méd., 1855, p. 213.
» Union médicale, 1856, p. 290.
(3) Biett. — Bull. therap., T. IV, 1831.
(4) Lugol. — Practical remarks on the employment of Iodine, *Med. Times*, 1846, T. XIV.

les vapeurs d'iode au traitement de la tuberculose pulmonaire, tentative qui fut reprise, depuis, par MUNAY (1) et par PIORRY (2).

En 1853, BOINET contribua le plus à généraliser l'emploi topique de l'Iode en Gynécologie : il en obtint les plus grands avantages dans le traitement des granulations et des ulcérations du col de l'utérus (3). GALLARD affirma que les attouchements iodés réussissent lorsque le nitrate d'argent reste impuissant (4). TROUSSEAU en faisait le meilleur résolutif dans les engorgements utérins et périutérins (5).

D'après WALLACE, l'iode est aussi utile que le mercure dans le traitement de la syphilis (6). RICORD (7) le conseille, conjointement avec l'iodure de fer, comme le médicament de choix des accidents tertiaires, et BULLOCK, en 1839, publie des faits confirmant les observations de ces au-

(1) MUNAY. — A treatise on pulmonary consumption, London 1830.
(2) PIORRY. — Du traitement iodé dans la pneumophymie. *Mon. des hôp. de Paris*, 1853, p. 234, et *Gaz. des hôpitaux*, 1861, p. 135.
(3) *Union médicale*, 1853.
(4) GALLARD. — *Bulletin de thérapeutique*, 1865, p. 56.
(5) TROUSSEAU et PIDOUX. — Traité de Thérapeutique, 1875.
(6) WALLACE. — *Journal des connaissances médico-chirurgicales*, T. IV, p. 116.
(7) RICORD. — *Bull. de thérap.*, 1840, p. 279.
» *Gazette des Hôpitaux*, 1843, 44, 45.

teurs (1). D'ailleurs, dès 1821, MARTINE, de Lubeck, avait substitué l'iode à l'éponge calcinée dans le traitement des chancres indurés.

En ophtalmologie, CASTORANI signalait l'efficacité des collyres iodés contre les taches de la cornée (2).

Citons enfin GENDRIN (3) qui employait l'iode, en badigeonnages et à l'intérieur, contre la goutte, AUBRUN (4), dans le rhumatisme articulaire aigu et TROUSSEAU contre l'asthme spasmodique (5).

L'Iodure de Fer

Ainsi que nous l'avons vu, les anciens accordaient une très large place dans leur thérapeutique à l'*Ethiops martial* (oxyde de fer noir) et à l'*Ethiops végétal* (charbon obtenu par la combustion en vase fermé du *Fucus vesiculosus*). L'administration simultanée de ces deux *éthiops*

(1) *France médicale*, 1839.
(2) CASTORANI. — *Bulletin de thérapeutique*, 1868, p. 90.
(3) GENDRIN. — Sur l'emploi de l'iode dans le trait. de la goutte, *J. gén. de méd., ch. et ph.*, 1828, pp. 58-64.
(4) AUBRUN. — Refl. et Obs. sur l'emploi de l'Iodure de potassium dans le trait. de l'arthr. rhum. aigue, *Gaz. méd. de Paris*, 1849, p. 791.
(5) TROUSSEAU. — Leçons cliniques, T. II.

se trouvait donc réaliser en quelque sorte une médication iodo-ferrugineuse. Mais celle-ci ne fut rationnellement et scientifiquement applicable que le jour où le Fer et l'Iode purent être chimiquement combinés, d'où formation d'un produit bien défini, l'*Iodure de fer.*

Ce sont Davy, en 1814 (1), puis Gay-Lussac, en 1815 (2), qui, les premiers, s'occupèrent de son étude et en précisèrent les caractères.

Le pharmacien Caillot en publia, en 1823, les premiers procédés pharmaceutiques de préparation (3); mais ce n'est qu'en 1831 que le Dr Pierquin l'introduisit dans la pratique médicale, en l'appliquant au traitement de l'aménorrhée et de la leucorrhée : il lui reconnut d'incontestables vertus pour faciliter l'apparition des époques et pour tarir les écoulements mucopurulents des voies génitales (4). Les observations ultérieures de Trousseau apportèrent aux assertions de Pierquin un témoignage très favo-

---

(1) Davy. — *Annales de Physique*, 1814, XLVIII, p. 35.

(2) Gay-Lussac.— *Annales de Physique*, 1815, XLIX, p. 26.

(3) M. Caillot.— *Annales de Chimie et de Physique*, 1823, XIII, p. 135.

(4) Dr Pierquin. — *Journ. de Pharm.*, XVII, 678 et *Annales de Pharm.*, 1833, p. 358.

rable : ayant repris les expériences de Brera (1), qui considérait l'iode comme un remède très efficace de l'aménorrhée, il démontra que l'Iode ne réussissait comme emmenagogue qu'après l'administration préalable des médicaments martiaux et qu'il fallait que le sang fût reconstitué pour que l'iode augmentât le flux menstruel. (2) L'Iodure de fer, réunissant les deux phases du traitement, remplissait au mieux ces deux indications ; c'est donc au double titre de tonique et d'emmenagogue qu'il méritait de prendre place dans la pharmacopée moderne.

La première formule de solution d'iodure ferreux *en milieu sucré* date de 1838. Elle est due à Frederking, de Riga, qui la publia dans le Répertoire de Buchner (3).

Cette formule était la suivante :

R/ Iode.....	100 grains	(7 gr. 20)
Fil de Fer.....	50 grains	(3 gr. 60)
Eau distillée..... .	1 once	(35 gr.)

Laissez ce mélange quelques instants au repos, filtrez, lavez avec de l'eau distillée, ajoutez une demi-once (17 gr. 50) de sucre et faites évaporer le tout jusqu'à 1 once.

---

(1) Brera.— Saggio clinico sull' Iodo, 1822. (Extrait *Revue médicale*, T. XI, p. 275 et *Arch. gén. de méd.*, T. II, p. 430.)
(2) Trousseau. — Cliniques médicales, t. II.
(3) Buchner. — Repertorium für die Pharmac., 1838, II, R. 15-65 B, p. 370 et 1839, T. 65, p. 370-371.

On obtient ainsi un sirop très épais qui, avec de la poudre de guimauve, peut faire une excellente masse pilulaire et, avec de l'eau distillée, donne une solution limpide.

Quatre parties de ce sirop contiennent une partie d'iodure de fer.

L'étude chimique de ce sirop d'iodure ferreux fut faite presque immédiatement par C. E. Fischer (1) et par le Professeur H. Wackenroder.(2)

Peu de temps après, en mars 1841, le Dr Dupasquier, de Lyon, publiait également un travail (3), dans lequel il prétendait avoir, depuis 1838, préparé un iodure de fer pur dont il empêchait la décomposition au moyen du sirop de gomme.

Sa formule était la suivante :

R/ Solution normale de proto-iodure de fer. 4 grammes
Sirop de gomme incolore et très consistant 200 grammes
Sirop de fleur d'oranger..... 50 grammes
Mélanger exactement par une agitation de quelques instants.

En août 1842, le Dr Thomson, de Londres, qui fut le premier en Angleterre à utiliser l'iodure de fer comme agent thérapeutique, publia un travail (4) confirmant les résultats des travaux

(1) C. E. Fischer. — *Archiv. der Pharm.*, 1838. LXV. B. XV. — R. 100

(2) H. Wackenroder. — *Archiv. der Pharm.*, 1839. LXIX. B. XIX. — R. 176.

(3) Dupasquier. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1841, T. 27, 2e série, p. 128-129.

(4) Dr A. T. Thomson. — *Pharmaceutical Journal et Transactions*, 1842, p. 44 à 48.

de Frederking et Procter et proposa, d'après les essais qu'il avait entrepris dès décembre 1840, une formule de sirop fort *(Strong syrup)*, lequel fut la base de celui adopté plus tard par la Pharmacopée britannique.

Notons que le Codex de 1837 avait donné à l'iodure ferreux la consécration officielle, mais sans parler, bien entendu, du sirop d'iodure de fer. L'appendice thérapeutique de ce Codex, quoique rédigé en 1844 par le Professeur M. A. Cazeneuve, ne le mentionne pas. Il n'y est question que des formes pharmaceutiques aujourd'hui tombées en désuétude : lotions, injections, bains, pommade pour l'usage externe ; teinture, vin et soluté aqueux pour l'usage interne.

Cependant, à partir de ce moment, ainsi que nous l'avons montré, les travaux et publications le concernant vont sans cesse se multipliant dans tous les pays. Aussi voyons-nous, tout aussitôt, les diverses pharmacopées étrangères le reconnaître officiellement, de même que les préparations sèches d'iodure de fer, comme celles du pharmacien Kerner (1).

(1) Kerner. — *Annales de Pharmacie*, 1839, XXIX, p. 182-186 et XXX, p. 117.

C'est en Angleterre, dès 1841, que le sirop d'iodure de fer devint d'abord officiel; puis, tour à tour, les divers pays ne tardèrent pas à l'adopter. Voici d'ailleurs les dates auxquelles il fut inscrit successivement dans les pharmacopées .

Edimbourg et Londres.....	1841
Dublin.....	1850
Danemark.....	1850
Philadelphie.....	1851
Hambourg.....	1852
Norvège.....	1854
Autriche.....	1855
Codex Français.....	1866

De nos jours, le sirop d'iodure de fer est inscrit dans toutes les pharmacopées officielles.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

De l'IODE

Origines. — L'iode est un métalloïde retiré, soit des cendres de varechs, soit des iodures ou iodates minéraux.

Il existe également dans de nombreux végétaux. En dehors du cresson et de la phellandrie, dont nous avons déjà parlé, M. Chatin (1) l'a notamment retrouvé dans les cendres du tabac et de la salsepareille de Honduras. M. Lamy l'a caractérisé dans la racine de betterave, le Dr Macadam (2) dans les haricots, les pois, le blé, l'orge et l'avoine, M. Marchand (3) dans diverses autres plantes.

Les produits animaux, tels que les éponges déjà mentionnées, les huîtres, quelques polypes, l'huile de foie de morue, les œufs en renferment

(1) Chatin. — De l'existence de l'iode dans l'air, dans les eaux, dans les plantes et les substances alimentaires, *Acad. des Sciences*, 1850-1851 et *Ann. de la Soc. mét. de France*, 1859, pp. 50-105.

(2) Macadam. — *Pharmaceutical Journal and Transactions*. Nov. 1854, p. 235.

(3) Marchand. — Note sur la présence de l'iode dans les eaux douces et les plantes terrestres, *Acad. des Sciences*, 1850, p. 495.

une forte proportion. A ce propos, les importants travaux de Chatin, de Berthelot (1) et de Bourcet (2) sont particulièrement à citer.

L'iode est également un des éléments constitutifs de l'organisme humain, ainsi que l'ont démontré les belles recherches de Baumann (3). D'après cet auteur, il se trouve localisé dans la glande thyroïde sous la forme d'un composé chimique stable auquel il donne le nom d'*iodothyrine*. Considérable est son rôle, à tel point « que la vie semble impossible en dehors de ces quelques milligrammes d'iode et que leur restitution à l'organisme qui s'en trouve privé paraît permettre à nouveau la vie ». Depuis, Gley (4) a décélé l'iode dans les glandes parathyroïdes en quantité plus notable que dans la thyroïde, puis Bourcet (5) en a reconnu la présence dans tous les tissus et dans tous les organes, à l'exception du cerveau, du pancréas, du globe oculaire et de la graisse.

(1) Berthelot. — Acad. des Sciences, 1892.

(2) Bourcet. — De l'iode dans l'organisme ; ses origines, son rôle, son élimination. *Thèse*, Paris, 1900.

(3) Baumann. — *Zeitschroft f. phys. chem.*, 1896, p. 319-330 et *Munch. med. Woch.*, 1896, p. 309.

(4) Gley. — Présence de l'iode dans les glandules parathyroïdes. *Acad. des Sciences*, 1897, 312 et *Presse méd.*, 1898, n° 20.

(5) Bourcet. — Sur l'iode normal des organes, *Acad. des Sciences*, 1900, 392.

Les poils, la peau, le foie et la vésicule biliaire en sont particulièrement riches.

Enfin, dans le règne minéral, en dehors des nitrates de soude naturels du Chili, qui en renferment abondamment, l'iode existe en proportions infinitésimales dans quelques eaux minérales naturelles, ainsi que dans de l'eau de mer. D'après le Pr Armand Gautier(1), la teneur en iode d'un litre d'eau de mer captée, soit dans l'Atlantique soit dans la Méditerranée, à la surface ou dans les profondeurs, est sensiblement constante et égale à 0 gr. 0023 environ.

Cette question a d'ailleurs été des mieux traitées par M. René Quinton (2), qui a réuni dans son ouvrage une documentation précise autant qu'abondante.

Caractères. — Point n'est besoin, nous semble-t-il, d'insister sur les caractères de l'iode qu'on trouve parfaitement décrits dans tous les traités

(1) A. Gautier. — Leçons de chimie biologique normale et pathologique, 1897.
» L'iode dans l'eau de mer. *C. R. Acad. des Sciences*, t. 128, n° 18, 1er mai 1899.
» Examen de l'eau de mer puisée à différentes profondeurs, variations de ses composés iodés, *Acad. des Sciences*, t. 129, n° 9, 1899.

(2) René Quinton. — L'eau de mer, milieu organique. — Paris, 1904, Masson, édit.

classiques. Nous ne pourrions que les répéter, ce que nous croyons inutile.

Falsifications. — L'iode a été falsifié avec du charbon de terre et du charbon végétal, avec de la plombagine, aussi avec de l'oxyde noir de manganèse. Ces falsifications sont très facilement reconnaissables, car il s'agit là de produits non volatils.

Parmi les produits volatils et en dehors des combinaisons chlorées et bromées (notons, en passant, que le chlore, à l'état de chlorure d'iode, en constitue l'impureté la plus fréquente), Klobock a signalé la présence d'iodure de cyanogène (1).

Mais l'adultération de beaucoup la plus importante est la présence de l'eau qui a atteint, dans certains spécimens, jusqu'à 15 à 20 pour 100. M. Bolley (2) a indiqué un procédé très pratique de dosage de l'eau dans l'iode, par formation d'iodure de mercure, puis pesée avant et après dessication.

La présence de l'eau dans l'iode n'est assuré-

(1) Klobock. — *Chem. Gaz.*, 15 avril, 1850.
(2) Bolley. — *Chem. Gaz.*, 15 mars, 1853, p. 118

ment pas une falsification dangereuse en elle-même, mais elle le devient en ce sens qu'elle rend toutes les préparations plus faibles qu'elles ne devraient être.

C'est ainsi que, dans la préparation du sirop d'iodure de fer, nous partirons d'un poids donné d'iode pour préparer notre iodure ferreux ; mais, si ce poids donné était rendu faux par la présence d'une certaine quantité d'eau, nous obtiendrions évidemment un rendement moindre d'iodure. Semblable remarque a été faite par bon nombre d'auteurs, et entre autres par le Professeur J. P. Remington (1).

Essais. — Le Codex dit que « l'iode pur doit se volatiliser totalement, à la température du bain-marie bouillant, et disparaître complètement dans une solution de soude caustique pure, en donnant un liquide incolore et limpide. Un résidu dans l'un ou l'autre de ces deux essais indiquerait la présence de *matières étrangères fixes.* »

Ces procédés de contrôle sont ainsi précisés par le Codex :

(1) Remington — *U. Stat. Dispensary*, 1896, j. 1328.

« Chauffez, dans un tube à essais un peu long, 5 ou 6 grammes d'iode, jusqu'à fusion du produit, en évitant de chauffer notablement la partie vide du tube : les vapeurs émises et condensées dans le tube ne devront pas y former de gouttelettes d'*eau*, susceptibles de mouiller un papier buvard dont on essuie la paroi du tube.

« Dissolvez 2 grammes d'iode dans une solution aqueuse de soude caustique à 15 pour 100 ; saturez, puis acidifiez par l'acide azotique étendu et précipitez par un excès d'azotate d'argent ; le précipité ne devra pas céder de chlorure d'argent à l'ammoniaque *(chlore)*. »

Quant au procédé de *dosage*, il consiste à dissoudre 0.2 gramme d'iode et 1 gramme d'iodure de potassium dans 20 centimètres cubes d'eau distillée : « Si l'iode est pur, le soluté exigera, pour être décoloré, l'addition de 15,75 centimètres cubes de solution décinormale d'hyposulfite de sodium ». Ce dosage n'est toutefois exact que si le chlore à l'état de chlorure d'iode est absent, le précédent essai ayant été fixé sur cette absence.

Nous ajouterons que, d'après la Pharmacopée des Etats-Unis, une solution d'iode dans le chlo

roforme doit être parfaitement claire et limpide, démontrant ainsi l'absence d'humidité.

On peut, d'autre part, pour déterminer la présence du cyanogène, du chlore et du brome, opérer de la façon suivante : Triturez 0,50 gramme d'iode finement pulvérisé avec 20 centimètres cubes d'eau et filtrez la solution. A la moitié de cette solution, dans un tube à essai, ajoutez avec précaution une solution titrée d'hyposulfite de soude, jusqu'au point exact de décoloration ; ajoutez alors quelques gouttes de réactif au sulfate ferreux, puis, de la même manière, un peu de solution de soude et chauffez le mélange légèrement. Si l'on ajoute alors un léger excès d'acide chlorydrique, à moins de la présence d'iodure de cyanogène, le liquide ne doit pas prendre une couleur bleue. A l'autre moitié de la solution, il faut ajouter un léger excès de solution titrée de nitrate d'argent, bien agiter le mélange, puis laisser reposer ; on décante alors le liquide clair surnageant et on verse sur le dépôt un mélange de 1 centimètre cube de solution ammoniacale et 9 centimètres cubes d'eau, puis on filtre. En ajoutant un lèger excès d'acide nitrique dans ce liquide filtré, il ne doit se produire, tout au plus,

qu'une légère opalescence, démontrant ainsi l'absence du Chlore et du Brome.

Du FER

Origines. — Le fer est considéré comme le plus important de tous les métaux, ainsi que nous l'avons dit dans la partie *historique*. Très abondamment répandu dans la nature, il s'y trouve quelquefois à l'état natif, mais surtout à l'état d'oxyde, de sulfure et de carbonate.

« L'oxyde de fer, constate Quinton, compte pour une part importante à l'actif du milieu vital » (1). De fait, on a signalé sa présence dans presque tous les tissus. Elément constitutif du globule rouge, il existe vraisemblablement dans toutes les cellules organiques et paraît intimément lié à la matière albuminoïde. Rappelons à ce propos les travaux de Jolly (1887) ; de Lapicque (1897) qui a précisé la teneur normale en fer du foie et de la rate ; de Bielfeld (2), etc.

(1) René Quinton. — L'eau de mer, milieu organique, Paris, 1904.

(2) Bielfeld. — Beitræge zur Chem. Physiol. und Path. (*Brannschweiz*), 40-5-6.

Notons aussi, l'après les recherches de Hugounenq (1899-1900) que le fœtus humain, à toutes les époques de la vie intra-utérine, contient de 0,33 à 0,43 de péroxyde de fer pour 100 parties de cendres.

Le fer existe à l'état d'oxyde dans l'œuf et dans le lait : Poleck (1) en a trouvé, dans le blanc de l'œuf, 0,44 et 0,55 pour 100 de cendres ; dans le jaune, 1,45 et 1,19. Selon Weber (2), ces quantités sont respectivement de 0,54 pour le blanc, de 2,30 pour le jaune. Hartung indique pour 1000 grammes d'œuf une moyenne de 0 gr.0438 d'oxyde de fer (valeurs extrêmes 0 gr. 028 et 0 gr. 075), cet oxyde de fer provenant presque exclusivement du jaune.

C'est également un élément constant du lait, comme l'ont établi Marchand, Filhol et Joly, Schwentz, etc. (3). Bunge a ainsi précisé la teneur des différents laits en oxyde de fer : lait de femme 0,27 ; lait de chienne, 0,14 ; lait de vache, 0,04 ; lait de jument, 0,37 pour 100 parties de cendres.

---

(1) Poleck. — *In* Gorup Besanez, 1880, II, 246.
(2) Weber. — *In* Gorup Besanez, 1880, II, 246.
(3) Cités par A. Gautier. Leçons de chimie biologique normale et pathologique, Paris, 1897.

Il convient encore de noter que bon nombre d'aliments sont ferrugineux. Les analyses de Furst (1) donnent un aperçu de leur teneur en oxyde de fer :

	Milligrammes		Milligrammes
Cacao	0,03 % de cendres	Jaunes d'œufs	1,65 % de cendres
Lait de femme	0,25 » »	Raifort	1,94 » »
Lait de vache	0,53 » »	Farine d'orge	2,00 » »
Blanc d'œuf	0,57 » »	Radis	2,34 » »
Farine de blé	0,61 » »	Pruneaux	2,54 » »
Café	0,65 » »	Farine de seigle	2,54 » »
Farine d'avoine	0,67 » »	Asperges	2,90 » »
Viande de bœuf	0,70 » »	Epinards	3,35 » »
Farine de lentilles	0,86 » »	Oignons	4,53 » »
Pommes de terre	1,18 » »	Salade	5,31 » »
Farine de maïs	1,26 » »	Fraises	5,89 » »
Pommes	1,40 » »	Sang de bœuf	9,79 » »

De son côté, Bunge (2) nous donne les résultats suivants :

	Milligrammes		Milligrammes
Blanc de poulet	Traces de fer	Raisins	5,6 % de cendres
Miel	1,2 % de cendres	Pommes de terre	6,2 » »
Riz	1,5 » »	Petits pois	6,4 » »
Gruau d'orge	1,5 » »	Carottes	8,6 » »
Farine de froment	1,8 » »	Lentilles	9,5 » »
Poires	2,0 » »	Cerises	10,9 » »
Dattes	2,1 » »	Noisettes	13,0 » »
Lait de femme	2,3 » »	Pommes	13,0 » »
Lait de vache	2,3 » »	Viande de bœuf	17,0 » »
Pruneaux	2,8 » »	Asperges	20,0 » »
Figues	3,7 » »	Jaune d'œufs	20,0 » »
Choux	4,5 » »	Epinards	33,0 » »

(1) Furst. — Rev. Gynec., obst. et pédiat., 1912, n° 47.
(2) *Journal de diététique*, décembre, 1911.

Mentionnons enfin que le fer existe dans de nombreuses eaux minérales, dites *ferrugineuses*, se répartissant en :

1° *Eaux chaudes* : Campagne (26°), Neyrac (27°), Rennes (46°), Lamalou (17 - 47°), Luxeuil (21-51°) ;

2° *Eaux froides non gazeuses* ; Forges-les-Eaux (7°), Château-Gontier (7°), Provins (7° 8), Charbonnières (9°5), La Bauche (11°5), Saint-Christan (14°), Saint-Bertrand de Comminges (15°) ;

3° *Eaux froides gazeuses* : Spa, Pyrmont, Saint Moritz, Schwalbach, Lacaume, Renlaigue, Orezza.

---

du FER Pharmaceutique ou FER Officinal

Dans les préparations pharmaceutiques, le fer métal est employé, suivant les pharmacopées, soit sous forme de *limaille ordinaire* ou *porphyrisée*, soit sous forme de *pointes fines*, dites *Pointes de Paris*, soit sous forme de *fil de fer fin* ou bien de *tournure* ou de *copeaux*, soit enfin sous forme de *fer réduit par l'hydrogène*.

Impuretés. — La limaille et la tournure de fer renferment en général de nombreuses impuretés : Le fer réduit contient presque toujours des traces d'oxyde non réduit; mais, du résultat, de nos essais, il ressort que les pointes de Paris et le fil de fer fin (N° 35) sont, sauf très rares exceptions, constitués par du fer pur. Aussi adopterons-nous de préférence ces dernières formes, pour la préparation de l'iodure de fer.

Disons que les impuretés les plus importantes du fer sont constituées par l'arsenic, le cuivre, l'oxyde de fer, la silice, le carbone et le soufre.

Essais. — Pour l'essai du fer, le Codex indique les procédés suivants :

« Les pointes de Paris et la limaille de fer, introduites dans un appareil de Marsh, ne doivent pas produire de gaz fournissant des taches arsenicales (*arsenic*).

« Le métal doit se dissoudre totalement dans l'acide chlorhydrique étendu (*carbone*, *silicium*) ; la solution saturée, puis alcalinisée par l'ammoniaque et filtrée, ne doit pas présenter la teinte bleue (*cuivre*).

Pour le fer réduit par l'hydrogène, le Codex

spécifie « qu'il doit se dissoudre dans l'acide chlorhydrique étendu, en dégageant de l'hydrogène absolument inodore, ne colorant pas le papier à l'acétate de plomb (*sulfure*). Lorsqu'on le traite dans l'appareil de Marsh, le gaz dégagé ne doit pas donner de taches arsenicales (*arsenic*).

« Traitez, par l'acide chlorhydrique étendu, 0,50 grammes de fer réduit, et recueillez le gaz dégagé : si le fer est pur, la prise d'essai devra fournir ainsi 200 centimètres cubes environ d'hydrogène, mesuré dans les conditions normales de température et de pression.

Remarque. — Nous verrons, suivant les auteurs et les pharmacopées, les différentes formes de fer utilisées dans la préparation de l'iodure ferreux : il est donc inutile de nous étendre ici sur les raisons du choix qui ont guidé tel ou tel expérimentateur. Disons seulement que, contrairement aux enseignements du Codex, les pharmacologistes anglais et américains ont porté leurs préférences sur le fil de fer, parce que, disent-ils, un fer qui n'est pas pur serait cassant et ne pourrait se laisser étirer en fil fin de 1 millimètre

de diamètre environ, dit N° 35, ainsi qu'ils le recommandent.

D'autre part, F. H. Alcock (1), s'inspirant du procédé de la Pharmacopée des Etats-Unis et de la difficulté qu'il y a à trouver du fil de fer non rouillé, de la grosseur voulue, estime que, malgré tout, mieux vaudrait encore remplacer ce dernier par du fer réduit.

De L'EAU

Nous ne saurions songer, bien entendu, à tracer l'étude, même sommaire, de l'eau ; les moindres détails en sont suffisamment connus. Il est cependant un fait que nous ne devons point passer sous silence : c'est l'obligation de faire toujours emploi d'*eau distillée* pour obtenir, dans les conditions les meilleures, le produit que nous aurons à former : l'iodure de fer.

L'eau ordinaire ne saurait lui être impunément substituée. En effet, comme l'a rappelé

(1) F. H. Alcock.— *Chemist and Druggist*, 1909, t. I, p. 425.

M. Astruc (1), « l'eau potable renferme des sels minéraux (chlorures, sulfates, carbonates, etc.), parmi lesquels il faut compter les carbonates et bicarbonates calcaires, maintenus en solution à la faveur de l'anhydride carbonique ; quelques minutes d'ébullition suffisent pour dégager ce CO^2 et pour voir apparaître un dépôt blanc de sel de chaux ». Il s'ensuit que « certaines préparations galéniques obtenues en évaporant à siccité des solutions simples ou extractives (produits chimiques, extraits pharmaceutiques, etc.) nécessitent l'emploi de l'eau distillée, si l'on ne veut pas introduire dans le produit final des substances altérant sa pureté, sa solubilité, son efficacité, etc. »

Dans le cas particulier de l'iodure de fer, il est de grande importance d'éviter toute précipitation de carbonate ou de sulfate. Au surplus, l'observation vient montrer que les sirops préparés avec certaines eaux ordinaires ne sont pas de bonne conservation : on les voit se modifier et s'altérer à la longue. Aussi nous rangeons-nous à l'avis de M. Astruc et à l'opinion conforme de

(1) A. Astruc. — Sur l'emploi de l'eau distillée en pharmacie, *Répertoire de Pharmacie*, juillet, 1903.

Marc de Toledo (1), de Léon Boulard (2) et d'autres auteurs qui se sont longuement occupés de la question et ont défendu cette opinion avec grande insistance : pour la préparation du sirop d'iodure de fer, il convient de faire uniquement emploi *d'eau distillée.*

---

(1) Marc de Toledo.— *Union pharmaceutique*, 1899, p. 433. — *Répertoire de pharmacie*, 1899.

(2) Léon Boulard. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*. VI. t. 8, 1898, p. 528.

Des IODURES de FER

Il existe deux composés d'iode et de fer ; l'iodure ferreux ($FeI^2 + 4aq$) et l'iodure ferrique (Fe^2I^6).

La seconde de ces combinaisons se présente sous forme d'un liquide rouge, contenant 50 pour 100 de Fe^2I^6. Quoique son action sur les sirops de sucre de canne et le sirop de glucose ait été étudiée par Cailletet (1) et soit des plus instructives, nous n'aurons pas à nous en occuper dans le cours de notre travail. C'est le premier de ces composés qui nous intéresse.

L'iodure ferreux ou protoiodure de fer $\frac{I}{I}\rangle Fe$ est d'un poids atomique de 307,30.

Sa composition est la suivante :

Fer.....	14.6 %
Iode.....	66.4 %
Eau..... ..	19 - %

Il se présente sous forme de cristaux vert

(1) Cailletet. — *Journal de la Soc. des Sciences méd. et nat. de Bruxelles*, 1862.

foncé très déliquescents, d'une saveur styptique et atramentaire.

Chauffé modérément, il fond et, en se refroidissant, forme une masse cristalline opaque ayant une apparence métallique et une couleur gris de fer. A une plus haute température, il se dégage des vapeurs violettes et il reste du fer à l'état de sesquioxyde.

Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool. Lorsqu'il a été récemment préparé, il se dissout entièrement dans l'eau, formant une solution vert pâle ; mais, si sa préparation date de quelque temps, il est sûrement décomposé en partie, renferme de l'oxyde de fer et, par conséquent, n'est plus entièrement soluble.

L'iodure de fer solide n'est plus inscrit à la Pharmacopée française depuis 1884 ; mais il demeure encore officiel dans les Pharmacopées de la Belgique, de l'Espagne, du Mexique, du Portugal et de la Suisse.

Le procédé de préparation indiqué au Codex de 1866 était le suivant :

R/ Iode.....	80
Tournure de fer..	20
Eau distillée.....	100

Introduisez dans un ballon l'eau et la tournure de fer ; ajoutez l'iode par parties, en agitant de temps en temps le mélange ; chauffez légèrement, et filtrez la liqueur lorsqu'elle présentera la teinte verte propre aux sels ferreux solubles.

Evaporez rapidement la dissolution d'iodure de fer en ayant soin d'y introduire pendant cette opération quelques lames de fer. Arrêtez la concentration dès que le liquide déposé sur une lame de verre froide se solidifiera. A ce moment, coulez l'iodure de fer sur une assiette, et, dès qu'il sera pris en une masse cristalline, brisez-le en fragments ; introduisez-le rapidement dans des flacons bien secs et fermant à l'émeri.

Plusieurs autres procédés de préparation de ce sel ont été préconisés : nous signalerons, entre autres, ceux de la Pharmacopée d'Edimbourg (1), de MM. T. & H. Smith de la même ville et de M. Kopp (2).

La Pharmacopée d'Edimbourg fait concentrer la liqueur d'iodure ferreux jusqu'à un sixième de son volume sur un excès de fer, filtre promptement et achève l'évaporation à chaud, à l'abri de l'air et en présence de la chaux vive.

Le procédé de T. et H. Smith, amélioré par le Dr Squibb (3) consiste, après préparation d'un soluté d'iodure par la méthode ordinaire, à pra-

(1) Pharmacopœa Edimburgensis, 1841.
(2) Kopp. — Cité par Dorvault, Officine, 1876, p. 564.
(3) Dr Squibb. — *American Journal of Pharmacy*, 185?, p. 52.

tiquer l'évaporation au bain-marie, dans un vase de Florence, jusqu'à disparition complète de l'humidité. Le terme de l'opération est reconnu par l'absence de condensation sur un objet froid en verre placé de temps en temps au-dessus de l'ouverture du vase. L'iodure ainsi obtenu est pur, anhydre, spongieux ; après avoir laissé refroidir le récipient, celui-ci doit être brisé pour livrer son contenu et ce dernier doit être immédiatement renfermé dans de petits flacons bien bouchés.

Le même auteur indique, au cas où l'on désirerait obtenir un iodure cristallisé, qu'il faudrait arrêter l'évaporation et laisser solidifier la masse lorsqu'il se forme une croûte, sèche et dure, à l'extrémité d'un fil de fer plongé dans le liquide.

Quant à M. Kopp, il a proposé simplement de prendre 4 parties d'iode, de les triturer avec 2 parties d'eau distillée, puis d'ajouter promptement, et en triturant toujours, 1 partie de limaille de fer très fine. La masse s'échauffe, puis se solidifie par refroidissement.

Comme, malgré ces diverses techniques, l'iodure de fer cristallisé ou en masse demeure d'une préparation et d'une conservation diffi-

ciles, les dernières éditions du Codex n'ont plus indiqué que le mode de préparation de ce sel en solution pour son emploi immédiat, soit pour faire les *pilules d'iodure ferreux*, soit pour préparer le *sirop d'iodure ferreux*. Nous verrons plus loin en quoi consiste ce modus faciendi et discuterons les détails de sa technique ; nous passerons également en revue les différents procédés qui figurent dans les pharmacopées étrangères ou qu'ont préconisés les auteurs. Mais, auparavant, il convient que nous examinions les Iodures ferreux liquides, c'est-à-dire en solutions concentrées, qui ont été proposés depuis l'introduction de ce corps dans la Matière médicale.

DES SOLUTÉS CONCENTRÉS D'IODURE FERREUX *appelés aussi* « IODURES DE FER LIQUIDE »

La prompte altération, au contact de l'air, des médicaments à base d'iodure de fer, a fait rechercher par de nombreux auteurs, non seulement le moyen de prévenir cette altération, mais également la formule d'une liqueur normale et titrée, conservée pour l'usage, permettant de faire extemporanément les préparations demandées.

Quelques-uns de ces solutés sont uniquement constitués par la solution de l'iodure ferreux dans l'eau, sans addition d'un corps quelconque destiné à empêcher son altération. Parmi ces formules toutes simples, nous citerons celles de DUPASQUIER, de HURAUT-MONTILLARD, des Pharmacopées Germanique, Helvétique et Russe, en les résumant dans le tableau suivant :

ÉLÉMENTS	DUPASQUIER	HURAUT-MONTILLARD	Pharm. Germanique	Pharm. Helvétique	Pharm. Russe
IODE.....	37.9	85	41	41	41
FER.....	7.5	25	12	15	15
EAU DISTILLÉE	400	200	50	100	50

La plupart des autres solutés concentrés renferment un ou plusieurs produits destinés à retarder ou à empêcher l'altération ou la décomposition ; nous allons citer, avec leurs formules, les plus importants d'entre eux :

Le Nort. Form. fait ajouter, à la solution aqueuse, une certaine quantité de dissolution *d'acide hypophosphoreux* répondant à 10 gr. de $H^2 PO^2$ pour 100. Sa formule est :

Iode	664
Fer	200
Solution de $H^2 PO^2$	35
Eau distillée ad	1000

Le *mellite simple* et l'*acide tartrique* ont été ajoutés par Jeannel (1), qui donne la formule suivante :

Iode	8,2
Fer	4
Eau distillée	20
Mellite simple	70
Acide tartrique	0,5

L'addition de *sucre*, dans le but de former un sirop concentré, a été proposée par Consolin-

(1) J. Jeannel. — *Bull. de la Soc. de Pharm. de Bordeaux*, T. IX, 1868, p. 16-17.

Tamisier (1) et par Léon Boulard (2). Le premier de ces auteurs indique :

Iode	20.50
Fer	10
Eau distillée	110,50
Sucre	136
Acide lactique	q. s.

Ces quantités sont pour préparer 250 grammes de sirop concentré. On prendra 50 grammes de ce dernier pour préparer un litre de sirop Codex. Il est donc 20 fois plus fort et renferme 10 % de FeI^2.

La formule de Léon Boulard est la suivante :

Acide citrique	1,25
Eau distillée	89
Sucre blanc	153

Portez à l'ébulition, filtrez au papier et ajoutez à ce sirop presque bouillant la solution suivante également filtrée :

Iode sublimé	8,20
Limaille de fer porphyrisée	4
Eau distillée	20

Boudet (3), dont la formule est inspirée de celle de Dupasquier, ajoute de la poudre de *gomme arabique* dans la proportion de 8 0/0 :

(1) Consolin-Tamisier. — *Union pharmaceut.*, 1902, p. 290.
(2) Léon Boulard. — *Archives méd. d'Angers*, 20 oct. 1898.
(3) Boudet.— Traité de pharm. de E. Soubeiran, 1853, p. 391.

Iode.....	8,2
Limaille de fer....	4
Eau distillée.....	40
Sucre.....	55
Poudre de gomme.	8

L'addition *d'acide citrique* ou plutôt de *citrate de potasse* a été proposée par M. Creuse (1); mais elle détermine la formation d'un soluté tout différent que l'auteur reconnaît lui-même comme étant un iodure de fer citro-potassique.

Le dernier corps proposé a été la *glycérine* qu'on ajoute en plus ou moins grande proportion, voire même en totalité. Nous rapporterons à ce propos les formules de Muller (2), de Plévani (3) et de Vézu (4), résumées dans le tableau suivant:

ÉLÉMENTS	MULLER	S. PLÉVANI	VÉZU
IODE.....	4	20	70
FER.....	1,5	10	35
EAU DISTILLÉE....	8	30	—
GLYCÉRINE.....	12	75	400

(1) Creuse. — *Union pharmaceutique*, 1874.
(2) Muller.— Schweizwochenschr. f. Pharm. 89, 16, p. 166.
(3) Plévani. — *Journal de Pharmacie d'Anvers*, 1884, vol. 40, p. 428.
(4) Vezu. — *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1862. T. 42, 3e série, p. 338-339.

La nature des composants et le Modus faciendi, dans les diverses formules que nous venons de citer, sont également très variables :

le *fil de fer coupé* est employé par Dupasquier et Muller ;

la *limaille* par Huraut-Montillard, Jeannel et Boudet ;

le *fer porphyrisé* par les Pharmacopées Germanique et Norvégienne, par Plévani, Vézu et Léon Boulard :

le *fer réduit* par les Pharmacopées Helvétique et Russe.

Opèrent *à chaud* : Huraut-Montillard, Consolin-Tamisier, et la Pharmacopée germanique ;

Opèrent *à froid* : Dupasquier, Jeannel, Plévani, etc.

Emploient *l'eau ordinaire* ou sans spécifications : Plévani, Muller, la Pharmacopée germanique ;

Emploient *l'eau distillée* : Dupasquier, Léon Boulard, Huraut-Montillard, Jeannel, Boudet, Consolin-Tamisier ;

Procèdent par addition du fer au mélange de l'iode et du liquide : les Pharmacopées germani-

que, helvétique et russe, Boudet, Huraut-Montillard, Plévani, Léon Boulard, Consolin-Tamisier ;

Procèdent par addition de l'iode sur le fer : Muller en le Nort-Form..

Disons enfin, pour terminer cet exposé des « Solutés concentrés d'Iodure ferreux », que les titres obtenus présentent de très grandes différences. Les voici indiqués suivant leur concentration :

A 4	%	d'Iodure de fer	= Léon Boulard ;
A 10	%	—	= Boudet, Dupasquier, Jeannel, Consolin-Tamisier ;
A 20	%	—	= Muller et Vezu ;
A 23	%	—	= Plévani (60 gouttes = 1 gr. d'iodure de fer) ;
A 25	%	—	= Ph. Helvétique ;
A 33	%	—	= Huraut-Montillard (1/3 Fe I^2) ;
A 50	%	—	= Ph. Germanique, Fh. Russe ;
A 66,4	%	—	= T. F. Harvey (1) (8 fois la force du B. P. pour dilution par volume) ;
A 81	%	—	= Nort. Form.,

(1) Harvey.— Chem. and Druggist., nol.,LXXII,1908,p.905.

DES SIROPS OFFICINAUX D'IODURE DE FER

NATURE DE L'EXCIPIENT

Ainsi que nous avons procédé pour l'étude des *solutions concentrées d'iodure ferreux*, nous examinerons d'abord les préparations en les classant suivant la *nature de leurs excipients*. Ceux-ci présentent, en effet, une grande variabilité : il y a des préparations à base de sirop de sucre, de sirop de gomme, de miel (mellites), de glucose ; il y en a également à base de glycérine, qui constituent de la sorte de véritables glycérés.

Les sirops formés par une dissolution de sucre ordinaire (*saccharose*) sont des plus nombreux. Nous verrons plus loin que beaucoup d'entre eux renferment une substance chimique étrangère destinée à assurer leur conservation, mais dont l'effet est, en réalité, de modifier la nature de ce sucre. Tel est le cas de la formule du Codex de 1908. Par contre, les sirops de certaines pharmacopées étrangères telles celles d'Angleterre, d'Autriche, de Danemark, d'Espagne, d'Italie, etc., renfermant l'iodure ferreux pur, sans l'addition d'aucun corps. Il en est de même pour cer-

taines formules particulières, comme celle de Thum (1).

Le *sirop de gomme*, prescrit par les deux éditions du Codex qui ont précédé celle de 1908, avait été recommandé par Dupasquier (2) pour empêcher l'oxydation de l'iodure ferreux « en le préservant, disait-il, du contact de l'air » . Nous retrouverons la gomme dans toutes les formules qui sont nées à ces mêmes époques et constituent de simples variantes du Codex.

Les sirops à base de miel (*mellites*) ont été surtout préconisés par Hornscastle (3) et par Jeannel (4). Hornscastle y ajoutait même de l'acide citrique ou de l'acide tartrique et, suivant le cas, dénommait ses préparations « Citromel » ou « Tartromel ». En voici les formules :

CITROMEL

Soluté d'iodure ferreux.	71
Miel	750
Acide citrique.....	47
Eau.....	71

(1) Thum. — *Pharmaceut. Journ.*, 1910, V. 85, p. 576.
(2) Dupasquier. — *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1841, T. 27, 2e série ,p. 128-129.
(3) Hornscastle. — *Bulletin de thérapeutique*, T. 59, 1860, pages 551-552.
(4) Jeannel. — *Bull. de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, T. 9, 1868, p. 16-17.

TARTROMEL

Soluté d'iodure ferreux.	71
Miel	750
Acide tartrique	31
Eau	71

Quant à la formule de JEANNEL elle avait pour base le soluté concentré dont nous avons donné la formule.

L'emploi du *glucose* ou plutôt des *sirops glucosés* pour la préparation du sirop d'iodure ferreux, a eu CAILLETET pour premier parrain (1). Il arrivait au résultat cherché, soit par l'interversion du sucre au moyen de la levure de bière, soit au moyen d'une petite quantité d'iode, à chaud. Ce procédé a, du reste, été repris récemment par GALBRUN (2) qui, précédant les observations de QUÉRIAULT, avait remarqué en pareil cas la déviation au polarimètre. Les sirops glucosés de DEFRESNE (3), WELLS (4), LYON (5),

(1) CAILLETET. — *Journal de la Société des Sciences méd. et nat. de Bruxelles*, 1862.

(2) GALBRUN. — *Petit Moniteur de la Pharmacie*, 1896, p. 2218.

(3) Th. DUFRESNE. — Thèse de Pharmacie, Paris, 1870, p. 35-39.

(4) WELLS. — *Pharm. Journ. and Transactions*, 3e S. Ann. 1883-84, vol. 14, p. 82.

(5) W. LYON. — *Chemist and Druggist*, 1894, p. 447.

Walker (1), Base (2), G. Ranzoli (3), England (4) etc., sont basés sur un principe analogue. Il en est de même des sirops auxquels on ajoute un agent réducteur de l'iodure ferreux : il s'ensuit qu'ils renferment tous du glucose par interversion du saccharose. Notons que les sirops à base de miel (mellites), dont nous avons précédemment parlé, ont également une forte teneur en glucose.

La *Glycérine* préconisée comme base pour la première fois par Frédérick Stearns en 1857, puis proposée par Arthus (5), Vézu (6), Muller (7) Gregori (8), Stanislas Martin (9), Hammond et Meadoweroft (10), et aussi en moindre proportion par Wells (11), Weinhold (12), Meredith (13)

(1) Walker. — *American Druggist*, 1897, n° 5.
(2) Base. — *Journal des Pharm. Elsass. et Loth.*, 1904, 89
(3) G. Ranzoli. — *Bolett. Chimic. Farm.*, Fasc. 16, 610.
(4) England. — *Amer. Journal of Pharm.*, 1888, vol. 60, p. 547 et p. 740.
(5) Arthus. — « Pharmaceutical Formulary ».
(6) Vézu. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1862, T. 42, 3e série, p. 338-339.
(7) Muller. — *Schweiz Wochenschrift für Pharm.*, n° 16, p. 166.
(8) Gregori. — *New Remedies*, vol. 7, n° 4, p. 110.
(9) Stanislas Martin. — *Bulletin de thérapeutique*, T. 63, 1862, p. 72.
(10) H. B. Hammond et J. H. Meadoweroft. — *Pharm. Journ. and Pharmacist*, 1909, vol. 29, p. 389.
(11) Wells. — *Pharmaceutical Journ. and Transactions*, 3e S., Ann. 1883-84, vol. 14, p. 82.
(12) Weinhold. — *American Druggist and Pharmaceutical Record*, 1902, p. 264.
(13) Meredith. — *Chemist and Druggist*, 1901, p. 138.

forme un produit qui s'éloigne complètement du sirop d'iodure de fer et ne semble pas rendre thérapeutiquement les mêmes services. Aussi n'a-t-elle eu qu'un succès relatif. Aucune pharmacopée officielle ne l'a d'ailleurs adoptée.

Dans ces conditions, il ne nous paraît guère utile d'insister sur le rôle de la glycérine dans la conservation de l'iodure ferreux et d'examiner notamment si elle donne lieu à la formation d'un « Triol », ou si elle agit comme agent réducteur en donnant naissance, soit à des aldéhydes soit à des acétones, soit encore à des aldéhydes secondaires de Berthelot. Nous avons jugé plus intéressant de limiter nos essais aux sirops glucosés directement ou indirectement, les préparations faites dans ce sens nous ayant donné des résultats très favorables

MODES DE PRÉPARATION

Les modes de préparation du sirop d'iodure de fer présentent, selon les pharmacopées et selon les auteurs, de nombreuses variétés de technique.

Il est une première remarque, que nous avons déjà notée au sujet des « solutés concentrés d'io-

dure ferreux », c'est que certaines pharmacopées prescrivent d'ajouter l'iode par petites portions au mélange de fer et d'eau, tandis que d'autres recommandent d'ajouter ce dernier au mélange d'iode et d'eau. La Commission du Codex de 1908, comme celle de 1884, a adopté le premier de ces modes opératoires, alors que celle du Codex de 1866 avait adopté le second que nous retrouvons dans la Pharmacopée allemande. Pour notre part, nos préférences vont au procédé du dernier Codex; car l'iode se trouve toujours, en ce cas, en présence d'un excès de fer.

Certaines formules partent des solutions concentrées que nous avons déjà étudiées. C'est évidemment le procédé le plus simple, puisqu'il ne reste à faire, au moment du besoin, qu'un simple mélange dans des proportions données. Il a été adopté, entre autres, par la Pharmacopée suisse qui dit : « On mêle 40 parties de Liqueur d'iodure de fer (laquelle contient, comme nous l'avons vu, 25 % de FeI^2) avec 2 grammes d'acide citrique et 960 parties de sirop de sucre ».

Mais, dans la grande majorité des formulaires officiels, le sirop d'iodure ferreux se prépare immédiatement après la production de la solu-

tion concentrée du sel. Tel est le cas pour le Codex qui indique le *modus faciendi* suivant :

Limaille de fer	2,
Iode.....	4,10
Eau distillé....	Q. S.
Acide tartrique	1,
Sirop simple..	975,

« Mettez la limaille de fer dans un petit ballon avec 10 gr. d'eau distillée ; ajoutez l'iode par petites portions, en agitant chaque fois. Continuez d'agiter doucement jusqu'à ce que la solution ait pris la couleur vert clair propre aux protosels de fer. Filtrez alors le mélange, à travers un petit filtre sans pli, sur le sirop préalablement pesé dans un flacon taré et contenant déjà l'acide tartrique. Lavez le ballon et le filtre avec de l'eau distillée (environ 10 grammes), jusqu'à ce que vous ayez 1000 grammes de produit. Mêlez.

20 grammes de ce sirop contiennent 10 centigrammes d'iodure de fer ».

Ici, la réaction se fait relativement *à froid*, c'est-à-dire sans emploi de la chaleur ; mais certaines Pharmacopées, entre autres la Pharmacopée britannique, recommandent de terminer la réaction *à chaud*, ce qui s'explique aisément ; car, dans le cas particulier, ainsi que nous le verrons plus loin, nous avons à faire à des sirops renfermant une proportion beaucoup plus élevée d'iodure ferreux.

Signalons également le moyen suggéré par

le Dr Alois Jondon (1) qui fait opérer la réaction de l'iode sur le fer en milieu alcoolique (Alcool à 50°) et, dans le même ordre d'idées la communication de Izard (2), qui conseille d'ajouter à la solution d'iodure de fer, dès que la combinaison entre l'iode et le fer est effectuée, quelques gouttes d'alcool. « Celui-ci, dit-il, met la solution à l'abri de l'oxygène de l'air et la protège contre la décomposition : l'alcool, sous l'influence de l'oxygène, donnant des aldéhydes, préserve l'iodure de fer contre l'action oxydante ».

Il convient maintenant que nous passions en revue les formules et modes opératoires en vigueur dans les principales Pharmacopées étrangères (Allemagne, Angleterre, Autriche, Belgique, Danemark, Pays-Bas, Espagne, Etats-Unis, Italie) en englobant dans ces formules la force respective de chaque sirop, ainsi que les diverses formes de fer utilisées et la nature des excipients.

(1) Dr Alois Jandon. — *Pharmaceutische Post*, année 1881, T. 14, p. 458.

(2) Izard. — *Bullet. de la Soc. de Pharm. du Sud-Ouest*, 1883, vol. 7, p. 82

En **Allemagne,** la Pharmacopée de 1895 disait :

« Dans un mélange de 50 parties d'eau et de 41 parties d'iode on ajoute par petites quantités du fer *pulvérisé* jusqu'à ce que, après agitation subséquente et refroidissement convenable, il se produise une coloration verte. La solution est alors coulée sur un petit filtre dans 850 parties de sirop blanc, après lavages du filtre avec de l'eau distillée, le volume est porté à 1000 par addition des eaux de lavages du filtre ».

La Pharmacopée de 1900, qui maintient les mêmes proportions, n'est plus muette sur la quantité de fer à employer. Elle donne ces précisions :

« On verse quarante et une parties d'iode..... 41
dans cinquante parties d'eau..... 50
Dans ce mélange, on verse, en agitant constamment, douze parties de fer *pulvérisé*..... 12
et, s'il est nécessaire, en laissant refroidir et par petites quantités à la fois.
La solution verdâtre ainsi obtenue est jetée sur un petit filtre et reçue dans 850 parties de sirop blanc et froid..... 850
Le volume est porté à mille..... 1000
par addition des eaux de lavages du filtre ».

En **Angleterre**, la Pharmacopée de 1898 — la dernière en date — indique dans ses formules les quantités en poids et mesures anglais (*Avoirdupois* et *Apothecaries*) et aussi suivant le système

métrique. Pour plus de clarté, nous ne ferons figurer que cette évaluation métrique dans la citation suivante :

R/ *Fil de fer*..... 25 grammes
Iode ..... 83 —
Sucre raffiné.... 825 —
Eau distillée.... Q. S.

Ajoutez le sucre à 300 c.c. d'eau distillée bouillante et chauffez jusqu'à complète dissolution. Diluez 25 c.c. de sirop ainsi préparé avec un volume égal d'eau distillée et mettez de côté. Placez en contact l'iode et le *fil de fer* dans un ballon avec 125 c.c. d'eau distillée ; chauffez doucement et finalement faites légèrement bouillir, jusqu'à ce que la mousse formée perde sa couleur jaune ; filtrez le liquide encore chaud dans le sirop et lavez le ballon et le filtre avec le sirop dilué que vous aurez mis de côté, mais que vous aurez à nouveau, ramené à la température d'ébullition. Passez ensuite sur le filtre une quantité d'eau bouillante suffisante pour obtenir, lorsque le tout sera froid, un volume de 1000 c.c. du sirop.

La densité de ce sirop doit varier entre 1.380 et 1.387.

En **Autriche,** on emploie 4 parties de fer *pulvérisé*, 87 parties d'eau distillée et 10 parties d'iode pour faire une solution aqueuse d'iodure de fer ; on filtre à travers un filtre de proportions réduites (sans lavages subséquents) sur 141 parties de sucre pulvérisé et dans un récipient couvert ; on fait, en agitant constamment, un sirop qui renferme 5 $^{0}/_{0}$ d'iodure ferreux.

En **Belgique,** l'opération se fait en deux temps et le sirop est aromatisé.

La Pharmacopée de 1906 indique de préparer d'abord une solution d'iodure ferreux de la façon suivante :

R/ Fer *porphyrisé*...	12	grammes
Eau distillée....	50	—
Iode.....	41	—
Eau distillée Q. S. pour	100	

On prend alors pour préparer le sirop :

R/ Solution d'iodure ferreux..	100	grammes
Acide citrique.....	1	—
Esprit de citron.....	9	—
Sirop simple.....	890	—

Conservez le sirop dans des flacons incolores de petites dimensions, bien bouchés et exposés à la lumière.

Le sirop doit être incolore ou tout au plus légèrement jaunâtre. Il renferme 5 % d'iodure ferreux soit un gramme par cueillerée à soupe.

Le **Danemark** donne, dans l'édition de sa Pharmacopée de 1907, la formule suivante :

R/ Fer *pulverisé*.....	15	parties
Iode.....	41	—
Eau distillée Q. S. ad...	400	—
Sucre.....	600	—
Pour faire Sirop..	1000	

La poudre de fer est placée dans un mortier de porcelaine avec 240 parties d'eau distillée froide et l'iode est ajouté par petites portions. Lorsque la réaction est terminée, on

filtre sur le sucre, en lavant le mortier et le filtre avec une quantité d'eau distillée suffisante pour obtenir un poids de 400 grammes de solution filtrée. Chauffer alors pour faire dissoudre le sucre.

Mettez le sirop dans des petits flacons de verre clair et conservez-le à l'abri de la lumière.

100 parties de ce sirop renferment 5 parties d'iodure de fer.

Il faut observer pour l'usage que 2 parties de ce sirop correspondent à 1 partie de sirop d'iodure de fer de la Pharmacopée danoise de 1893.

Dans les **Pays-Bas,** jusqu'en 1889, le sirop préparé d'après les données de la Pharmacopée renfermait 20 % d'iodure de fer. Depuis cette époque, son titre a été ramené à 5 % et sa préparation est la suivante :

Dans un mélange de 2 parties de fer *en poudre* et de 8 parties d'eau, projeter 4,1 parties d'iode par petites quantités ; mettre la solution d'iodure de fer obtenue dans 80 parties de sirop simple à l'aide d'un entonnoir. Laver ensuite le filtre parcimonieusement jusqu'à obtention de 100 parties.

Ladite pharmacopée indique ensuite un procédé pour le dosage du sirop obtenu, procédé dont nous reparlerons plus loin.

En **Espagne,** la Pharmacopée de 1905 prescrit :

Iode	4 gr.	10
Limaille de fer pur	2	grammes
Eau distillée	10	—
Sirop simple	70	—
Sirop de fleur d'oranger	20	—

Placez la limaille de fer dans un matras de verre avec l'eau distillée, ajoutez l'iode et agitez ; chauffez doucement en

agitant, jusqu'à ce que le liquide prenne une couleur vert clair ; filtrez le liquide dans un flacon et lavez le filtre avec une minime quantité d'eau distillée pour dissoudre tout l'iodure de fer et mêlez ce liquide filtré avec les sirops.

Produit : 100 grammes renferment 5 grammes d'iodure de fer anhydre conforme à la décision de la Conférence de Bruxelles.

Dose : de un à deux grammes.

Aux **Etats-Unis**, la Pharmacopée de 1905 se range également à la proportion d'iodure prescrite par la Conférence de Bruxelles. Elle indique tout d'abord cette forme de la manière suivante :

« *Sirop d'iodure de Fer.* — Un liquide sirupeux contenant environ 5 pour cent par poids d'iodure ferreux FeI_2, ou environ 6 grammes 74 dans 100 centimètres cubes ».

Pour le préparer, on prend :

Fer sous la forme de *fil fin et brillant* coupé en petits morceaux....	12 gr. 5
Iode.....	41 gr. 5
Acide hypophosphoreux dilué.....	20 c.c.
Sucre.....	600 gr.
Eau distillée... Q. S. pour faire	1000 gr.

Introduisez le fer dans un flacon de verre fin (ballon) ayant une capacité de environ 500 c.c., ajoutez 150 c.c. d'eau distillée, puis l'iode. Agitez le mélange, modérant au besoin la réaction par immersion dans l'eau froide, et, lorsque la solution a acquis une couleur verdâtre et perdu l'odeur d'iode, chauffez jusqu'à l'ébullition, puis ajoutez de

suite 50 grammes de sucre ; lorsque ce dernier est dissous, filtrez la solution sur le reste du sucre contenu dans une capsule de porcelaine. Rincez le ballon et le fil de fer avec 125 cent. cubes d'eau distillée. Versez ce liquide sur le filtre placé au-dessus du sucre. Agitez le mélange avec une spatule en porcelaine ou en bois, chauffant le tout au bain-marie jusqu'à complète dissolution du sucre ; puis, ayant passé le sirop à travers une mousseline propre, versez-le dans un flacon taré et ajoutez l'acide hypophosphoreux dilué et assez d'eau pour obtenir 1000 grammes de produit.

En **Italie,** la troisième édition de la Pharmacopée officielle, publiée en 1909, indique :

Fer *porphyrisé*	1,5
Iode	4 gr.
Sirop simple	85,
Eau	15,

Placez dans un matras le fer avec 10 parties d'eau, ajoutez peu à peu l'iode. Agitez jusqu'à ce que la solution ait acquis une couleur vert clair ; filtrez et lavez le résidu avec les 5 parties d'eau restante. Mélangez la solution au sirop simple par agitation.

Ce sirop contient 5 % d'iodure de fer anhydre.

Conservez dans des flacons bouchés et à l'abri de la lumière.

En dehors de ces diverses formules officielles, où nous avons vu tour à tour employer le fer sous forme de « *pointes de Paris* », de « *fil de fer* », de « *limaille* » ou de « *poudre* » plus ou moins porphyrisée, il nous faut mentionner deux formules de sirop préparé avec du « *fer réduit* ».

Celui-ci a pour ardent protagoniste F. H. Alcock qui, dans une intéressante communica-

tion à l'Association pharmaceutique du Centre de l'Angleterre (*Midland Pharmacentical Association*) (1), a fait le procès des différents « fers », tandis qu'il reconnaît au « fer réduit » tous les avantages. « Sans doute, déclare-t-il, sa préparation fut longtemps un sujet de difficultés, mais on peut l'obtenir maintenant à l'état de pureté presque absolue et ne renfermant plus, comme les fers industriels, même de la grosseur prescrite, soit de la rouille, soit un enduit graisseux difficile à chasser par l'action des acides. »

D'après cet auteur, la formule de la Pharmacopée anglaise devrait être remaniée de fond en comble et conçue à peu près de la manière suivante :

> Tout d'abord, on fait dissoudre 5 livres (2^k 220) de sucre dans 2 pintes ($1^{lit.}$ 125) d'eau ; le produit mesure 90 fluid onces ($2^{lit.}$ 550), donc le volume de 80 onces (2^k 250 de sucre sera représenté par les 50 fl.oz. ($1^{lit.}$ 425) d'augmentation au dessus du volume d'eau employé. Prenant alors la formule du sirop d'iodure de fer de la Pharmacopée britannique, où le sucre occupe un volume égal à près de 10 fl. oz. (281 c.c.) en laissant un volume sensiblement égal pour l'eau employé à la manipulation, le poids du fer nécessaire sera de 1/2 once ou 217 1/2 grains (14 gr. 17) : telle est la quantité de fer réduit que l'on doit employer à la condition qu'il ne soit pas au dessous du titre requis par

(1) F. H. Alcock.— *Chemist and Druggist*, 1909, t. I, p. 452.

la Pharmacopée britannique (la démonstration en serait d'ailleurs immédiatement fournie par la coloration rouge de la solution : si cette coloration persistait, un léger excès de fer réduit la ferait vite disparaître).

Ceci dit, mettez le fer avec l'iode dans une bouteille où l'on aura déjà mis 6 fl. oz. (170.5 c.c.) d'eau. La réaction une fois terminée, ce qui demandera environ une minute, filtrez la solution verte à travers un papier exempt d'amidon et de chlorure, et lavez le précipité avec deux fois 1 1/2 fl. oz. (42.5 cent. cubes) d'eau (laquelle aura été préalablement bouillie, puis soigneusement refroidie), car il se fait un fort dégagement de chaleur pendant la formation de l'iodure. — Le liquide filtré est reçu dans une bouteille de 30 oz (850 cent. cubes) marquée à la hauteur de 20 oz (570 cent. cubes), dans laquelle le sucre de canne pulvérisé très propre aura déjà été mis. Alors, placez la bouteille bien bouchée dans un endroit chaud et agitez de temps en temps jusqu'à ce que la dissolution soit complète. Finalement, ramenez au volume correct, ou mieux au poids correct, en prenant pour base la densité moyenne ou la densité la plus élevée qu'indique la Pharmacopée

Un procédé beaucoup plus simple, utilisant aussi le *fer réduit*, avait été antérieurement signalé par le « Western Druggist ».

Le sirop d'iodure de fer, disait ce journal, pourrait se préparer extemporanément de la manière suivante :

2 gr. 90 d'iode sont mis avec 75 gr. d'eau distillée dans un flacon et, peu à peu, par fractions, on projette 0 gr. 90 de *fer réduit* : l'addition du fer doit être faite avec grand soin de façon à éviter la production de vapeurs violettes entre chaque addittion. La réaction terminée, on a une liqueur verte, on met encore un excès notable de fer pour obvier à l'oxydation pendant la filtration, puis on filtre sur 220

grammes de sirop simple à l'ébullition, enfin on met dans le mélange 0 gr. 60 d'acide critique (en solution concentrée). »

En terminant ce chapitre, et pour mémoire, je citerai la formule de HUNSTOCK (1) qui prépare son iodure avec des *copeaux de fer* et son sirop par *percolation*. Il indique :

Iode.....	103 gr. 53
Fer *en copeaux* très divisés	19 gr. 50
Eau distillée	Q. S.
Sucre	456 gr. 87

Mélangez l'iode, le fer et 75 c.c. d'eau distillée dans une large capsule, filtrez dès la réaction terminée, versez 44 c.c. d'eau dessus et mettez au percolateur sur le sucre ; le volume du sirop doit être de 480 c.c., le travail doit être fait vivement. Mettre le sirop en bouteilles avec un peu de fer en excès.

TITRES DES PRÉPARATIONS

Les documents qui précèdent dénotent donc un manque total d'uniformité entre les différents sirops d'iodure de fer : leur mode de préparation aussi bien que leur dosage varient à l'extrême selon les pays et selon les auteurs.

(1) HUNSTOCK. — *Journ. of. Pharmacy*, S. IV, vol. 74, n° 9, p. 390.

Or, cette grande variabilité du titre des préparations n'est pas sans présenter de très sérieux inconvénients au point de vue pratique : c'est ainsi, par exemple, que les habitants des frontières franco-allemandes se verront délivrer un sirop 10 fois plus fort ou 10 fois plus faible, selon qu'ils s'adresseront à une officine située en deçà ou en delà de la frontière. On conçoit combien ces dissemblances peuvent être préjudiciables à l'acte thérapeutique.

Aussi la Conférence internationale de Bruxelles n'a-t-elle point manqué de se préoccuper de cet état de choses : dans ses Conventions relatives à l'unification de la formule des Médicaments héroïques, elle a, le 20 septembre 1902, tout au moins proposé de fixer, pour le sirop d'iodure de fer, le titre moyen de 5 pour 100 d'iodure ferreux anhydre.

Il est d'ailleurs à remarquer que la plupart des formulaires officiels se sont récemment rangés à ce titre de 5 % adopté par la Conférence de Bruxelles.

Tel est le cas pour les sirops faibles, comme celui d'Italie, qui était auparavant de 0.61 % et celui d'Espagne, qui était de 0.67 %.

Tel est également le cas pour les sirops forts, comme ceux de Danemark et des Etats-Unis, qui titraient auparavant 10 °/₀, comme celui de Hongrie, qui titrait 12.2 °/₀.

Si nous en croyons Lothian (1), la Commission de la Pharmacopée anglaise se propose, elle aussi, de se rallier au titre de 5 °/₀.

Par contre, la Pharmacopée Norvégienne semble vouloir conserver le titre ancien de 10 °/₀.

A ce propos, pour compléter nos précédentes remarques sur les premières pharmacopées où a figuré le sirop d'iodure de fer, rappelons quel était le titre admis, pour ces premiers sirops :

Pharmacopées de	Edimbourg et Londres	1841	12 % I = 14,6 %	Fe I2
—	Dublin	1850	12 % I = 14,6 %	»
—	Danemark	1850	10 % I = 12,2 %	»
—	Philadelphie	1851	15 % I = 18,3 %	»
—	Hambourg	1852	10 % I = 12,2 %	»
—	Norvège	1854	10 % I = 12,2 %	»
—	Autriche	1855	10 % I = 12,2 %	»

Indiquons maintenant, rangés suivant leur force et dans l'ordre alphabétique des pays, les titres qui ont été adoptés par les derniers formulaires officiels :

(1) Lothian. — *Chemist and Druggist*, 1906, t. II, p. 972.

Pharmacopée du Portugal		1876	— 0.488 °/₀ Fe I^2
—	de la Répub. Argentine	1898	— 0.50 °/₀ Fe I
—	du Chili	1905	
—	française (Codex)	1908	
—	du Mexique	1904	
—	de la Roumanie	1893	
—	du Vénézuela	1898	
—	de l'Autriche	1889	— 5 % Fe I^2
—	de la Belgique	1906	
—	de la Croatie	1901	
—	du Danemark	1907	
—	de l'Espagne	1905	
—	des Etats-Unis	1905	
—	Germanique	1900	
—	de la Grèce	1899	
—	Hongroise	1909	
—	d'Italie	1909	
—	du Japon	1891	
—	des Pays-Bas	1889	
—	Russe	1891	
—	de la Suède	1908	
—	de la Suisse	1907	
—	Britannique	1898	— 7.316 % (1) Fe I^2
—	de la Norvège	1895	— 10 % Fe I^2

(1) En volume 10 0/0.

DES ALTÉRATIONS

Les sirops d'iodure de fer étant préparés selon telle ou telle formule, selon tel ou tel mode opératoire, à chaud ou à froid, plus ou moins concentrés, nous allons envisager leurs altérations. Tant dans leur composition que dans leur aspect et surtout dans leur couleur, ce sont, en effet, des préparations très facilement altérables, très instables même, ce qui, dans la pratique courante, n'est pas sans inconvénient.

Cette question devait donc préoccuper grandement chimistes et pharmaciens. C'est également un point que nous nous sommes appliqué à étudier de façon toute spéciale dans nos essais personnels.

Les phénomènes qui accompagnent les altérations du sirop d'iodure de fer ou, plus exactement, qui président à leur genèse sont, suivant les auteurs, de deux ordres. Ils relèvent, d'une part, de l'*oxydation du fer*, d'où décomposition de l'iodure ferreux ; d'autre part, d'une légère *caramélisation du sucre*.

C'est donc tantôt le principe actif lui-même (iodure de fer) qui est directement en cause, et tantôt l'excipient (sirop).

Fait à noter, les modifications qu'ils se trouvent subir n'ont pas d'autre origine qu'une action purement chimique. On ne saurait, en particulier, incriminer la présence d'un micro-organisme : le sirop d'iodure de fer semble, en effet, rebelle à l'envahissement des moisissures.

Tout d'abord, *l'oxydation du fer*, qui s'opère sous l'influence de l'oxygène de l'air, a pour première conséquence de modifier la coloration verte du sirop. Cette modification se produit toujours, et en premier lieu, en partant de la surface du liquide, laquelle se trouve en contact immédiat avec l'air ambiant. Elle survient aussi plus facilement dans les bouteilles entamées que dans les bouteilles pleines. C'est pour cette raison que de nombreux auteurs ou pharmacopées ont prescrit de placer ce sirop dans des flacons pleins et de petite dimension.

D'autre part, comme nous le verrons plus loin, la lumière exerce sur les préparations une action modificatrice plus ou moins accusée, dont nous avons cherché l'explication. A notre avis, les

réactions produites doivent être interprêtées de la façon suivante :

Le Sirop, sous l'influence de l'Oxygène de l'air, se décompose en mettant en liberté de l'iode et de l'oxyde de fer. Puis, sous l'influence combinée de la chaleur, des rayons lumineux et d'une autre partie d'oxygène, il se forme — surtout en milieu légèrement acide — de l'acide iodhydrique, lequel intervertit en partie le sucre de canne. Le sucre interverti agit alors sur l'oxyde de fer en le réduisant et le fer, ainsi mis en liberté, réagit sur l'iode, pour, grâce au sucre réducteur, engendrer à nouveau le sel de fer au minimum.

Ceci nous explique pourquoi l'iode libre, l'acide iodhydrique et l'oxyde de fer qui, pour ainsi dire, ne sont que de passage, de façon incessante et simultanée, dans cette décomposition lente sont très difficilement décélables à l'analyse : on ne peut les caractériser que qualitativement par les réactions colorées.

Ceci nous explique également pourquoi l'oxyde de fer ne se forme jamais en quantité suffisante pour donner lieu à un dépôt, et ne traduit sa présence que par une coloration plus ou moins intense.

Ceci nous explique enfin pourquoi la proportion de sucre interverti va sans cesse augmentant.

Quant à la théorie du passage de l'iodure ferreux en iodure ferrique, elle ne saurait être admise, pas plus que celle de Marc de Toledo sur la dissociation de l'acide iodhydrique anhydre, lequel devrait, s'il existait, passer à la distillation.

La théorie de la *Caramélisation* du sirop d'iodure de fer est née en Amérique ; son importance serait grande au point de vue pratique, si elle était établie sur des bases solides.

Le Dr D. W. Horn (de New-York) a fait de ce sujet l'objet d'études approfondies (1). Dans une communication lue, le 20 janvier 1910, devant « l'*American Chemical Society* », puis, le 15 février de la même année, au « Congrès de Pharmacie de Philadelphie », il rappelle d'abord les publications faites par W. F. Horn (2), sur la restauration des sirops d'iodure de fer colorés, puis la discussion du procédé faite par J. P. Remington (3), et la prétention de ce dernier

(1) D.-W. Horn. — *American Journal of Pharmacy*, 1910, T. 82, p. 151 à 161.

(2) W.-F. Horn. — Proceedings Penna. Pharm. Assoc., 1903, p. 112.

(3) J.-P. Remington — *Ibid.*, p. 113.

« qu'un sirop détérioré ne peut être décoloré par le charbon animal à cause de sa *caramélisation* ». Il cite la remarque de WEST (1) au sujet de la coloration du sucre ou du glucose en présence de NaOH. Il rappelle enfin, l'explication fournie à l'Assemblée de la section philadelphienne de « l'*American Chemical Society* » (2) sur un lait conservé : le « Monia Milk ».

L'auteur étudie ensuite le *Caramel*, physiquement et chimiquement, suivant les produits employés à sa fabrication, rappelant les travaux de L. MAQUENNE (3), de LIPMANN (4) et de STONE (5), pour conclure aisément que, (ce corps ne se produisant qu'à une haute température), ce serait un cas vraiment exceptionnel, de le voir se former à froid ou, tout au moins, au-dessous du point d'ébullition de l'eau. Il ajoute, « qu'il trouve très hasardeux d'affirmer, sans une preuve expérimentale, que parce que le caramel est un produit de décomposition brun,

(1) WEST. — *Amrican Journal of Public Hygiène*, 19, p. 228, 1909.

(2) Meeting, Nov. 18, 1909.

(3) L. MAQUENNE. — Les Sucres et Principaux dérivés, Paris 1900, p. 656.

(4) LIPMANN. — *Ber. Chem. Gesell.*, Berlin, 26, p. 3057.

(5) STONE. — *Chemical News*, 70, p. 117.

toutes les préparations renfermant du sucre et se colorant, devront cette couleur à la caramélisation. Avec de semblables arguments, dit-il, les erreurs persistent dans la littérature scientifique, dénaturant les faits et détruisant les théories ».

Sans s'arrêter à ces simples remarques ou déductions, le Dr D. W. Horn étudie d'abord la réaction de Marsh, qui a été préconisée par Crampton et Tolman (1), pour la recherche du Caramel dans le whisky, puis celle de Sabanajeff et Autuschewitsch (2), relative à l'odeur du caramel qui est forcément inséparable de la couleur. Il envisage ensuite la théorie de Honig et Rosenfeld (3), relative à la formation d'un ou de plusieurs éthylates, et, après un magistral exposé des travaux de Nencki et Sieber (4), de Gand (5), et de Mulder (6), démontrant la complexité

(1) Crampton et Tolman. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 30, p. 100, 1908.

(2) Sabanajeff et Antuschewitsch. — *Journ. russe Chem. Soc.*, 1893, p. 23.

(3) Honig et Rosenfeld. — *Ber. Chem. Gesell*, Berlin, 10, p. 871, 1877.

(4) Nencki et Sieber. — *Journ. für prak. chem.* (2), 24, 198, 1881.

(5) Gand. — Comptes rendus 119 ,p. 604, 1894.

(6) Mulder. — « Researches on Bodies of Humus Nature », Liebig's Annalen, 36, p. 243, 1840.

des réactions lorsque le glucose est chauffé avec un alcalin, il confirme enfin sa première opinion, c'est-à-dire la non-possibilité à froid d'une caramélisation du sirop d'iodure de fer.

Nous n'avons rien à ajouter à ce savant exposé.

Comme autres causes possibles d'altérations, certains auteurs ont cru devoir incriminer la *nature des filtres* utilisés pour la filtration de la solution ferrugineuse, certains autres la prétendue action du Bleu d'Outremer (*Ultramarine*) employé dans la clarification des sucres.

Th. Salzer a soutenu la première de ces théories (1). D'après lui, le papier utilisé pour la filtration peut contenir de plus ou moins grandes quantités d'amidon ; la solution d'iodure de fer, quoique ayant dissout de l'amidon, ne changerait que si l'action de l'air la faisait colorer en brun par mise en liberté de l'iode. Il se formerait alors une coloration rouge foncé due à l'iode et se mêlant à l'hydrate de fer.

Mais cette hypothèse de Salzer a été tout aussitôt combattue par Mikolajczork (2), qui a démontré que l'amidon des filtres, quand ami-

(1) Th. Salzer. — *Pharm. Zeitung*, 1891, vol. 36, p. 621.
(2) Mickolajczorck. — *Pharm. Zeitung*, 1892, p. 264.

don il y a, ne peut engendrer la couleur brune que prennent les solutions. Il estime, pour sa part, que « cette coloration est due à une combinaison d'iode et d'oxyde de fer ».

C'est Martenson (1) qui a attribué au *Bleu d'Outremer*, renfermé dans le sucre, la cause des changements de coloration. « Dès lors, déclare-t-il, il serait bon de n'employer que du sucre candi ». Mais le prétexte qu'il invoque est erroné ; car, comme nous le verrons tout à l'heure, si, dans la circonstance, le sucre candi donne un sirop de meilleure conservation, ce n'est point parce qu'il ne contient pas d'ultramarine, mais parce qu'il renferme du sucre interverti.

Pour expliquer la coloration, il est encore une raison qu'a invoqué C. Lohmann (2) : c'est que « les Pharmacopées indiquent une quantité d'eau trop faible pour dissoudre tout l'iodure de fer formé. » Une telle théorie est injustifiable et inadmissible ; car l'iodure de fer est très facilement soluble dans l'eau ; il est même déliquescent !

Enfin l'altération du saccharose, dans les

(3) Martenson. .. *Pharm. Zeit. f. Russ.*, 1893, I.
(1) C. Lohmann. – *Pharm. Zeitung*, 1893, p. 258.

sirops qui l'ont pour base, a été étudiée par QUÉRIAULT, d'une façon générale d'abord (1), puis plus particulièrement dans le cas du Sirop d'iodure de fer du Codex de 1908 (2). Cet auteur constate, en effet que le saccharose de ce sirop s'intervertit très rapidement. Il a consigné ses résultats dans le tableau suivant :

Sirop d'iodure de Fer	Déviation	Température d'observation
Après préparation.....	+ 8°22'	17°
— 1 semaine.....	+ 7°34'	14°
— 2 semaines.....	+ 6°30'	16°
— 1 mois.....	+ 5°2'	17°
— 2 mois.....	+ 2°10'	16°
— 4 mois.....	— 0°26'	15°

Après un temps plus prolongé, on arriverait certainement à l'interversion complète du sucre.

M. HERISSEY, dans son Traité des Altérations et Conservations des Médicaments (3), déclare ne pas regretter ce changement. Il estime, au contraire, que, dans ce cas particulier, le sucre interverti, agissant chimiquement comme agent réducteur, a une action favorable.

(2) H. QUÉRIAULT. — Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Paris, 1904.

(3) H. QUÉRIAULT. — *Journ. de Pharm. et Chimie*, t. 30, 1909, p. 454.

(3) H. HERISSEY. — Thèse d'Agrégation, Paris, 1909.

DES PROCÉDÉS DE CONSERVATION

Les procédés de conservation de l'iodure de fer ou des préparations qui en dérivent, ont été, dès l'introduction de ce produit dans la thérapeutique, l'objet de nombreuses recherches de la part des pharmacologues. Rappelons, pour mémoire, les travaux de Squire (1), Frederking (2), W. Procter (3), Oberdoiffer (4), Dupasquier (5), etc., etc.

A. — Moyens physiques de Conservation

Avant d'aborder l'examen des différentes théories émises par les auteurs, il est un point qu'il convient d'élucider et qui, dans nos recherches, nous a tout d'abord frappé : c'est l'indication générale relative à la conservation du sirop, indication essentiellement variable selon les au-

(1) Squire. — *Annals of Philosophy*, 1836, p. 79.
(2) Frederking. — *Buchner's Repertorium f. die Pharm.*, 1839, t. 65, p. 370-371.
(3) William Procter, Jun. — *Americ. Journ. of Pharmacy*, vol. 10, p. 13, avril 1840.
(4) Oberdoiffer (de Hambourg). — *Journ. de Pharm.*, Septembre 1840.
(5) Dupasquier. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1841, t. 27, 2e série, p. 128-129.

teurs ou les pharmacopées et qui, au premier examen, semble nettement contradictoire. Tantôt il est dit :

« Conservez le sirop dans l'obscurité »; tantôt au contraire : « Conservez le sirop exposé aux rayons lumineux ». Pourquoi ce désaccord ?

A notre avis, cette contradiction est plus apparente que réelle, et nous croyons pouvoir l'expliquer de la manière suivante :

Ceux qui prescrivent l'éloignement de la lumière n'ont en vue que de retarder la naissance d'une réaction de décomposition. Par contre, ceux qui prescrivent l'exposition aux rayons lumineux ont, en général, fait préalablement employer dans la préparation, à titre d'agent conservateur, de l'acide citrique (Belgique, Suisse), de l'acide tartrique (France), etc. Il s'ensuit qu'en faisant appel à l'action desdits rayons lumineux, ils favorisent, en ce milieu légèrement acide, le dédoublement du saccharose en glucose et lévulose : or, ces deux sucres sont éminemment réducteurs. Ce sont eux, et *non l'acide*, qui s'opposent à ce que le sel de fer passe au maximum, pour s'y maintenir.

L'*action physique de la lumière*, ainsi utilisée

pour la conservation du sirop, devient donc créatrice d'une *action chimique.*

Parmi les autres moyens physiques de conservation, nous signalerons ceux qui consistent à prévenir l'action oxydante de l'air.

H. Swart, d'Amsterdam (1), a indiqué, en 1871, un dispositif d'appareil pour mettre, pendant les manipulations, le sirop *à l'abri de l'air.* Il affirme que le sirop qui a été ainsi manipulé reste sans altération ni coloration.

Un procédé, qui a été maintes fois préconisé, consiste à interposer un *liquide huileux* entre le sirop et l'air. C'est ainsi que Tilden, en 1868, écrivait : « Dans quelques pharmacies où il se débite beaucoup de cette préparation, aussi facilement altérable qu'est le sirop d'iodure de fer, on obtient la bonne conservation du produit en versant le sirop fini et encore chaud dans un flacon ou bocal refroidi et en recouvrant ce récipient de 3 ou 4 pouces *d'huile d'olive ;* la prise du sirop doit se faire par en bas, de manière à éviter le contact de l'air : il est indéniable que

(1) H. Swart. — *Jahresberichte*, 1881-1882, p. 744.

l'huile ainsi versée préserve l'altération du produit » (1).

K. Volf (2) a recommandé de conserver le sirop d'iodure de fer « dans de petites bouteilles remplies jusqu'au col et, avant de fermer, de mettre un tant soit peu d'*huile d'amandes douces* pour obtenir, dit-il, une conservation illimitée ». L'huile est enlevée, en ce cas, avant l'usage au moyen d'un peu de ouate.

On a également conseillé (3) l'emploi de la *paraffine liquide* (*huile de vaseline*) et même un recouvrement avec de la *paraffine solide*, que l'on perce de deux trous chaque fois que l'on veut prendre du sirop ; pour reboucher ensuite, on doit mettre les bouteilles dans l'eau chaude jusqu'au point de fusion de la paraffine (si le sirop d'iodure de fer n'était pas germicide par lui-même, cette opération, renouvelée à chaque nouvelle fusion du bouchon, et, conséquemment, à chaque prise de sirop, ne manquerait pas de le stériliser : elle constituerait chaque fois une vraie tyndalisation).

---

(1) Tilden. — *Pharm. Journ. and Trans.*, 2e série, 1868, p. 320.
(2) K. Volf. — *Pharm. Post*, 1898, p. 2.
(3) Schrifteg. der Pharm. Centralb.

Pour clore cette liste des agents physiques de conservation, mentionnons la manœuvre qui consiste à placer au-dessus du sirop un *gaz non oxydant*, tel que l'azote ou l'acide carbonique. Beck (1), entre autres, dit qu'on peut, quand on a rempli de petites bouteilles de sirop, avant de boucher, insuffler sur le liquide de l'acide carbonique, lequel, par sa densité, déplace facilement l'air contenu dans les goulots.

B. Procédés chimiques de conservation

Ainsi que nous l'avons signalé à propos de la nature des excipients, les sirops d'iodure de fer ont été très souvent additionnés de composés chimiques, variables selon les auteurs et destinés soit à empêcher, soit à retarder, soit à masquer la décomposition de l'iodure ferreux.

Dupasquier, le premier, a publié plusieurs formules pour pilules et sirop, dans lesquelles le protoiodure est, dit-il, « enveloppé par des *corps gommés* ». Nous savons aujourd'hui, après les travaux ou communications de nombreux pharmacologistes, entre autres de Marc de To-

(1) Beck. — *Pharm. Zeitung*, 1892, p. 177.

LEDO (1), de MANSIER (2), de STÉVIGNON (3) et de la Commission du Codex, que la *gomme* n'empêche nullement l'altération du sirop ; bien plutôt, elle la provoquerait en engendrant, en certains cas, des phénomènes d'oxydation. Il est vrai qu'on y pourrait obvier en portant préalablement la gomme à 80°-90°, c'est-à-dire en la privant de son oxydase. Mais son rôle conservateur n'en demeure pas moins fort hypothétique. Il en serait de même pour le *sirop de fleurs d'oranger*, qui aurait été rejeté à cause du rôle joué par les traces de Terpènes et Térébenthines plus ou moins acides qu'il contient.

L'action de la gomme sur l'iodure ferreux est préjudiciable et facile à prouver ; car, comme l'a dit DEFRESNE, « si l'on mélange du protoiodure de fer avec une solution de gomme, sans sucre, en quelques jours la liqueur est jaunie par le sesquiiodure de fer qui s'est formé » (4).

Notons, d'autre part, qu'indépendamment des agents que nous pourrions appeler « visqueux »

---

(1) MARC DE TOLEDO. — *Union pharmaceutique*, 1889, p. 440.
(2) MANSIER. — *Centre médical et pharm.*, 6e année, Octob. 1900, p. 85.
(3) STEVIGNON. — *Bull. Soc. Synd. des Pharm. de la Côte-d'Or*, 1908, n° 25, p. 41.
(4) Th. DEFRESNE. — Thèse de Pharmacie, Paris, 1870.

et qui ont pour but d'empêcher, autant que possible, le contact ou l'action de pénétration de l'oxygène, les pharmacologistes ont cherché à maintenir le sel de fer au minimum par un *excès de métal.* C'est dans cette intention que les Pharmacopées germanique et des Etats-Unis, que MEINER (1), MICKOLAJEZORCK (2), W.W (3), C. RANZOLI (4), JOHN LOTHIAN (5) avaient, suivant l'idée émise par SQUIRE (6) dès le début de l'emploi médicamenteux de l'iodure de fer, conseillé de placer, sous une forme quelconque, un morceau de fer dans les récipients renfermant le sirop.

L'action chimique de ce fer en excès a été expliquée de diverses façons, et notamment de la manière suivante (7) : « L'acide iodhydrique formé par addition de morceaux de fer au sirop donne un dégagement d'hydrogène et de l'iodure de fer». Cette hypothèse est plausible, mais, étant donné que la réaction est très lente, il n'est pas possible d'en contrôler la justesse. Signalons

(1) MEINER. — *Chemical Gazette*, Déc. 1876.
(2) MICKOLAJEZORCK. — *Pharm. Zeitung*, 1892, p. 264 et 354.
(3) W. W. — *Apoth. Zeitung*, 1892, 341.
(4) G. RANZOLI. — *Bollet. Chimic. Farm.*, Fasc. 16, 610.
(5) John LOTHIAN.— *Chemist and Druggist*, 1906, t. II, p. 79.
(6) SQUIRE. — *Annals of Philosophy*, May, 1836, p. 79.
(7) *Journ. de Pharm. et de Chimie*, vol. 24, 4e série, p. 227.

toutefois que divers auteurs, en particulier Oltmann (1), Bolhore (2) et Milyus (3) ont combattu l'utilité de ce procédé, qu'ils qualifient de « vieux moyen inutile ».

Néanmoins, ce qui n'est pas discutable, c'est qu'au moment de la préparation de l'iodure ferreux, quel que soit le mode opératoire adopté, *il faut toujours employer un excès de fer*. Comme nous l'indiquerons, nous en mettrons plus qu'il n'est nécessaire dans notre formule définitive.

Ceci dit, passons en revue les différents composés chimiques ajoutés au sirop à titre d'agents conservateurs. Nous étudierons ensuite par quel processus ils arrivent à ce résultat.

Acides phosphoreux et sulfureux. — L'acide phosphoreux et l'acide sulfureux ont été, les premiers, préconisés par Groves (4) en 1868. Partant de cette idée que le fil de fer devait contenir du phosphore et du soufre, cet auteur pensa qu'en présence de l'iode il y avait formation,

(1) Oltmann. — *Pharm. Centralh.* J., 18, n° 47, p. 393.
(2) Bolhore. — *Pharmaceutische Zeitung.* — 1888, n° 28, p. 205.
(3) Milyus (E.). — *Pharmaceutische Zeitung*, 1888, n° 30, p. 218.
(4) T. Groves. — *Pharm. Journ. and Trans.*, 2e série, 1868, p. 237.

en même temps que de l'iodure de fer, de composés iodurés du phosphore et du soufre, et que ces corps devaient ensuite se décomposer en acide phosphoreux et acide sulfureux. Il prépara donc des sirops d'iodure de fer différents, avec ou sans addition d'acide phosphoreux et sulfureux, qu'il plaça dans des bouteilles incomplètement pleines, à la lumière solaire. Comme il n'observa que peu de changements dans ceux qui étaient additionnés de ces corps, il avait lieu de croire ne pas s'être trompé dans ses suppositions. Il ajoutait que l'acide phosphoreux protégeait, contre l'altération signalée, mieux que l'acide sulfureux. C'est à la suite de ces expériences qu'il indiqua, dans son *Traité pratique*, une addition d'acide phosphoreux au sirop d'iodure de fer.

Pendant longtemps, il ne fut plus question de l'acide sulfureux, puis F. H. Alcock (1) le préconisa à nouveau, mais concurremment avec l'acide hypophosphoreux.

Acides hypophosphoreux et hypophosphorique. — L'acide phosphoreux n'est pas le seul composé

(1) F. H. Alcock. — *Pharm. Journ.* 1908, t. I, p. 449 ; et *Chemist and Drugg.*, 1903, t. I, p. 491.

oxygéné du phosphore qui ait été indiqué comme agent conservateur. On a également utilisé l'acide hypophosphoreux et ses sels, ainsi que l'acide hypophosphorique.

L'acide hypophosphoreux est préconisé par le Professeur J. A. Judge (1) comme le moyen le plus actif et le moins sujet à critiques pour décolorer un sirop avarié, à son avis, par la mise en liberté de l'iode. Il indique l'action de l'acide par l'équation suivante :

$$H^3PO^2 + I^4 + 2\,H^2O = 4\,HI + H^3PO^4$$

ou $H^3PO^2 + 2\,Fe^2OI^4 = 4\,Fe\,I^2 + H^3PO^4$

C'est incontestablement là une ingénieuse équation chimique qui semble bien traduire la formule de Judge de manière heureuse autant qu'élégante.

Plus tard, Lévy (2) a conseillé à son tour une addition *d'acide phosphoreux sirupeux* qui, dit-il, par son pouvoir réducteur, empêche le brunissement du sirop d'iodure de fer en empêchant l'oxydation. Il ajoute : « quand on craint son action sur la santé, on peut recourir à l'action

(1) Prof. J. A. Judge. — *Americ. Journ. of Pharm.* Vol. 48, n° 4, p. 157.

(2) Lévy. — *Journ. der Pharm. von Elsass und Loth.*, 1893, n° 8.

moins énergique de l'*hypophosphite.* » Pour la préparation, il indique la méthode suivante : « Dans un mélange de 16 gr.50 d'iode et 72 grammes d'eau distillée, on projette petit à petit du fer pulvérisé (9 grammes 10) jusqu'à production d'une coloration verte. On filtre dans un flacon qui contient 8 grammes de solution à 10 0/0 d'acide phosphoreux. Cette solution contient environ 20 °/₀ de FeI^2. Pour la préparation du sirop, mêler cette dernière dans les proportions voulues avec une solution voulue de *sucre raffiné* (nous reviendrons plus tard sur cette remarque).

Haussmann (1) s'est également occupé de ce procédé de conservation du sirop d'iodure de fer. Il conseille « d'ajouter environ 0.10 à 0.20 d'acide hypophosphoreux qui doit, comme l'acide citrique, par son action sur l'acide iodhydrique, empêcher longtemps le jaunissement du sirop » ; mais, pour que ce résultat soit obtenu, il recommande de « mettre le sirop incolore dans des bouteilles claires, transparentes, bien remplies et exposées aux rayons solaires ».

(1) Haussmann. — *American Journ. of Pharm.*, 1900, n° 5

Plus récemment, la question a été reprise par John Lothian (1). Après avoir souhaité que le titre de la Pharmacopée britannique soit réduit à la force de 5 % au lieu de 10 %, il conseille de le préparer au fur et à mesure des besoins, au moyen d'une solution concentrée d'iodure ferreux. « Celle-ci, ajoute-t-il, sera conservée en bon état, soit au moyen d'un excès de fer (procédé que nous avons mentionné ci-dessus), soit par addition d'une petite quantité d'acide hypophosphoreux ».

Signalons encore que la VIII^e^ édition de la Pharmacopée des Etats-Unis prescrit l'acide hypophosphoreux « pour maintenir le sirop dans sa couleur primitive »,

L'*acide hypophosphorique* a été préconisé par H. Wyatt (2) en 1904. Cet auteur dit avoir remarqué que le sirop d'iodure de fer se colore surtout en hiver, alors que le pouvoir actinique de la lumière du jour n'est pas suffisamment actif pour réduire l'*oxyiodure* qui se forme graduellement par l'action de l'air. Il signale alors qu'en

(1) John Lothian. — *Chemist and Druggist*, 1906, t. II, p. 972.
(2) H. Wyatt. — *Chemist and Druggist*, 1904, t. II, p. 993

chauffant et en ajoutant, par gouttes, une quantité suffisante d'acide hypophosphorique, on ramène très rapidement le produit à sa couleur « vert de mer ».

De même que la méthode précitée du fer métallique, les procédés de conservation par l'addition des composés oxygénés du phosphore ont eu leurs adversaires, en particulier W. Haussmann (1) qui, tout le premier, changea d'opinion à leur égard, et John K. Thum (2). Tous deux estiment inutile autant qu'irrationnelle la présence de ces corps : non seulement ils leur reprochent de ne pas mettre obstacle à l'altération du sirop, mais ils les accusent de modifier complètement la nature du médicament.

Hyposulfites. — En dehors de l'acide sulfureux dont nous avons déjà parlé, il nous faut mentionner l'*hyposulfite de fer* et l'*hyposulfite de soude*, dont certains pharmacologistes se sont montrés partisans.

C'est ainsi que, dans une intéressante com-

(1) W. Haussmann. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1901, XIV, p. 450 (d'après l'*Amer. Journ. of Pharmacy*).

(2) John K. Thum. — *Pharm. Journ. and Pharmacist*, 1910, vol. 85, p. 576.

munication, le Dr Squibb (1) déclare que de nombreux essais l'ont amené à conclure que le Sirop de la Pharmacopée des Etats-Unis, s'il est préparé avec beaucoup de soin, peut fort bien se conserver intact. Cependant, comme il suffit de peu de chose pour qu'il soit décomposé, il propose, pour obvier à cet ennui, l'addition d'une petite quantité d'hyposulfite de soude aux sirops ayant perdu leur aspect primitif. Ce corps supprime la coloration anormale, ramène à un haut degré la transparence et, qui plus est, ne porte pas préjudice à la valeur thérapeutique de la préparation. Le procédé qu'il indique dans ce but consiste à employer XXX à L gouttes, par litre de sirop, d'une solution d'hyposulfite de soude à environ 5 °/₀. « L'objection qu'on pourra faire à l'emploi de ce sel, ajoute-t-il, est le précipité de soufre qui se produit; mais ce précipité est si ténu qu'il n'est même pas possible de le séparer au filtre ».

Royer (2), quelques années auparavant, avait indiqué que la solution d'iodure de fer ne subit

(1) Dr Squibb. — *American Journ. of Pharmacy*, Mars 1888, p. 99.

(2) Royer. — « Rundschau für die Interessen », 1883 ; n° 2, p. 28.

pas d'altération et conserve longtemps sa couleur verdâtre, si l'on y met une trace d'hyposulfite de fer ou d'hyposulfite de soude.

Euclid Snow (1) se prononce également pour l'emploi de l'hyposulfite de soude qui « ramène, dit-il, à sa couleur primitive le sirop qui a souffert. »

Acide iodhydrique. — La solution d'acide iodhydrique a été préconisée par H. F. Meier (2) qui conseille, pour conserver le sirop d'iodure de fer de la Pharmacopée des Etats-Unis, l'addition d'une quantité équivalente à 0 gr.13 pour 474 centimètres cubes de sirop fini. (Notons que, dans la même communication, cet auteur indique un procédé commode de préparation de l'acide iodhydrique).

Acide lactique. — L'acide lactique a été signalé comme agent de conservation, par Consolin Tamisier (3). Il l'emploie dans la proportion d'environ X gouttes par litre de sirop.

(1) Euclid Snow. — « Rundschau für die Interessen », 1883, p. 28.

(2) Meiner. — *Chemic. Gazette*, déc., 1876.
Pharmaceutical Journ. and Trans., vol. 7, n° 343, p. 595.

(3) Consolin-Tamisier. — *Union pharmaceutique*, 1902, p. 290.

Acide citrique. — Parmi tous les produits qui ont été tour à tour vantés comme « agents de conservation », l'acide citrique est assurément celui qui a obtenu le plus de faveur. Non seulement il a la confiance de nombreux chimistes et pharmacologistes, mais il a aussi le prestige de figurer dans les formules de quelques pharmacopées officielles, comme celles de Belgique et de Suisse.

Nombreux sont les auteurs qui l'ont signalé et recommandé. Nous citerons, en particulier, Ruttin (1), Martenson (2), Balsorn (3), le *Western Druggist* (4), les *Annales de Pharmacie* (5) G. Ranzoli (6), John A. Durm (7).

La quantité d'acide citrique indiquée dans les formules varie peu : elle est, en général, de 2 pour 1000.

Il apparaît incontestable que la faveur dont jouit ce corps est justifiée. Il ne saurait y avoir, en effet, d'hésitation entre les agents liquides,

---

(1) Ruttin. — *Jahresberichte*, 1891, p. 618.
(2) Martenson. — *Pharm. Zeitschrift für Russl.*, 1893, 1.
(3) Balsorn. — *Pharmac. Zeitschr.*, 1893, p. 339.
(4) *Western Druggist*, 1895.
(5) *Annales de Pharmacie*, 1895, n° 4.
(6) G. Ranzoni. — *Bollet. Chim. Farm.*, fasc. 16, 610.
(7) John A. Durm. — *Pharm. Journ. and Trans.*, 1909, t. I, p. 405 (d'après *American Druggist*).

aussi variables que le sont, par exemple, les acides hypophosphoreux et hypophosphoriques, et un composé solide, de maniement facile et de composition toujours régulière, comme l'est l'acide citrique : à égalité de services, le choix de ce dernier s'impose .

Acide tartrique. — La même réflexion s'applique à l'acide tartrique, dont l'emploi a été cependant beaucoup moins prôné. Comme l'acide citrique, il a les honneurs d'une pharmacopée, la commission du Codex l'ayant introduit dans la formule du sirop d'iodure de fer de l'édition de 1908. Il y figure dans la proportion de 1 pour 1000.

M. Debraye (1), dans une étude sur l'altération du sirop d'iodure de fer, s'est attaché à préciser l'action que l'acide tartrique exerce sur le sirop. Or, tout en reconnaissant que ce corps retarde le moment de la coloration, il a fait très judicieusement observer qu'il ne l'empêche nullement de se produire. Il ne conteste cependant pas l'utilité de son emploi, mais il établit surtout que sa présence favorise l'action réductive de la lumière.

(1) P. Carles. — *Journal de Phar. et de Chimie*, 1900, t. XI, p. 262.

En dehors des composés « acides » que nous venons de passer en revue, il nous reste à mentionner quelques produits plus rarement indiqués : ce sont le *sulfure de fer, la soude, l'iodure d'ammonium* ou autres *iodures alcalins.*

Sulfure de fer. — Le sulfure de fer a été préconisé par Carles (1). « L'iodure de fer en solution, écrit-il, se préserve de l'oxydation, en le traitant par un peu de sulfure de fer obtenu par précipitation par l'acide sulfhydrique de l'oxydule de fer en présence du sulfure d'ammonium. Le précipité de sulfure de fer peut, dans des bouteilles couchées et bien bouchées, produire une bonne conservation. »

Soude. — Galbrun (2) utilise la soude, dissoute dans l'alcool, dans la proportion de 0 gr. 30 par kilogramme de sirop simple pour obtenir à chaud l'interversion d'une partie du sucre. Il prépare ensuite un sirop d'iodure de fer au moyen dudit sirop à sucre interverti. C'est donc une action bien indirecte.

(1) P. Carles. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 5e série. vol. 2, 1880, p. 249 et
Bull. de la Société de pharm. de Bordeaux, 1881-82. vol. 20. p. 112.

(2) Galbrun. — *Moniteur de la Pharmacie*, 1896, 549 et *Pharm. Zeitung*, 1896, 596.

Iodure d'ammonium. — C'est encore à G. Ranzoli (1), dont nous avons déjà parlé à propos du fer et de l'acide citrique, que revient l'idée de l'addition de l'iodure d'ammonium ou d'autres iodures alcalins en même temps que celle du fer métallique. Il intitule son procédé : « moyen de conservation recommandable ».

Consignons enfin l'opinion de Bernick (2), d'après laquelle la coloration jaune du sirop serait due à l'absorption d'une petite quantité d'*ammoniaque*. Il prétend rendre au sirop sa coloration primitive, soit en le chauffant, soit en le neutralisant. Mais, comme l'a démontré M. le Professeur Bourquelot (3), l'ammoniaque, au lieu de brunir le sirop, accentue, au contraire, fortement sa couleur verte.

C. Mécanisme d'action des agents conservateurs

Quel est le mode d'action des divers composés chimiques que nous venons d'examiner ? Comment se comportent-ils vis-à-vis de l'iodure de fer et vis-à-vis de l'excipient ?

(1) G. Ranzoli. — *Bollet. Chim. Farm.*, fas. 16, p. 610.
(2) Bernick. — *Pharmaceutische Zeitung*, 1892, p. 373.
(3) Em. Bourquelot. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1895, t. I, p. 172.

Nos précédentes observations, que nos essais personnels sont venus pleinement confirmer, ont répondu par avance à ces questions. Tous ces composés, quels qu'ils soient, n'agissent sur l'iodure de fer que d'une façon indirecte : ils transforment le milieu dans lequel ils se trouvent en milieu réducteur, cela par interversion du saccharose.

En effet, comme l'a si judicieusement démontré Quériault (1), dans tous les sirops « acides », une partie du saccharose s'intervertit pendant la préparation même du sirop ; la quantité du sucre réducteur augmente ensuite plus ou moins rapidement, selon que l'acide apporté par le véhicule est plus ou moins énergique.

Ce qui prouve bien que la substance chimique ajoutée n'agit par sa présence que d'une façon indirecte, c'est que plusieurs pharmacologues sont arrivés à un résultat identique, soit en employant des sucres candi ou cristallisé, c'est-à-dire déjà formés par un mélange de saccharose et glucose, soit en utilisant ces deux sucres dans des proportions diverses, soit encore en cherchant

(1) Quériault. — De l'Intervention du saccharose dans les sirops simples du Codex, Paris, 1904.

à obtenir une interversion partielle *au moyen de la chaleur.*

C'est ainsi que d'une part, Linde (1), Spencer (2), Kanzlik (3), Mortenson (4), Kuhn (5), Balsorn (6), Dunn (7) ont préparé des sirops de bonne conservation par l'emploi des sucres candi ou cristallisé. (Nous avons précédemment discuté, à cet égard, la remarque de Mortenson).

D'autre part, Cailletet (8), Defresne (9), Wells (10), Hammer (11), England (12), Linde (13), Lyon (14), Base (15), Galbrun (16),

(1) O. Linde.— *Pharmazeutische Centralhalle*, 1889, vol. 30, p. 415.
(2 Spencer. — *Pharm. Zeit.*, 1892.
(3) Hanzlik. — Die Gelfærbung von Sirupus Ferri iodati, *Pharm. Zeitung*, 1892, n° 37.
(4) Martenson. — *Jahresbericht d. Ph. Ph. und Tox*, 1892, p. 642.
(5) G .A. Kuhn. — *Journ. der Pharm. von Elsass. und Loth.*, 1894, n° 10.
(6) Balshorn. — *Pharm. Zeitung*, 1893, p. 339.
(7) Dunn. — *Pharm. Journ, and Pharmacist*, 1909, t. I, p. 405 (d'après *American Druggist*).
(8, Cailletet. — *Journ. de la Société des Sciences Médic. et Natur. de Bruxelles*, 1862.
(9) Defresne. — Thèse de Pharmacie, Paris, 1870.
(10) Wells.— *Pharmaceutical Journ. and Transac.*, 1883-84, vol. 14, p. 82.
(11) A.-G. Hammer.— *Pharmacist*, 1876, p. 99 et *Pharm. Journ. and Trans.*, 3e série, 1882-83, vol. 13, p. 1078.
(12) England.— *Jahresbericht d. Pharm., Pharm. und Tox.* 1888, p. 424.
(13) Linde. — *Ibid.* — 1889, p. 468.
(14) Lyon.— *Chemist and Druggist*. 1894, n° 447 et *Pharm. Journ. and Trans.*, 1900, t. II, p. 754.
(15) Base.— *Journ. der Pharm. von Elsass und Loth*, 1904 89
(16) Galbrun. — *Moniteur de la Pharmacie*, 1896, 549.

G. Ranzoli (1), Walker (2) et autres ont conseillé l'emploi du glucose, ou l'interversion du saccharose, ou encore un mélange de ces deux sucres en proportions variables.

Dans son mémoire, Cailletet étudie l'action du sesquichlorure, du sesquiiodure et du protoiodure de fer sur les différents sucres qu'il désigne sous les noms de sucre de canne et sucre d'amidon ou de glucose. Les conclusions qu'il tire des expérimentations auxquelles il a procédé se trouvent être en concordance absolue avec nos propres essais actuels : des sirops intervertis, soit par la levure de bière, soit par l'iode, lui ont donné des produits stables, dits inaltérables.

M. Defresne conclut également de ses recherches « qu'on aurait un sirop d'une conservation plus longue, si l'on mélangeait moitié de sirop de sucre cristallisable et moitié de sirop de sucre interverti ».

J. England recommande une addition de glucose cristallisé et donne pour avoir, dit-il, les proportions voulues, la formule suivante :

---

(1) G. Ranzoli. — *Bollet. Chimic. Farmac.*, Fasc. 16, 610

(2) Walker. — *American Druggist and Pharmaceutical Record*, 1897, p. 141.

R/ Iode	60	grammes
Fer	25	—
Eau	90	—
Glucose cristallisée	60	—
Sirop simple	q. s. pour 567 cent. cubes	

Linde déclare, de son côté, que « l'addition de glucose empêche la coloration et constitue un moyen recommandable ».

Nos expériences personnelles nous font approuver et corroborer entièrement les résultats et conclusions de ces différents auteurs.

Enfin la *chaleur* a été employée volontairement ou, en certains cas, par le fait du hasard, pour obtenir l'interversion du sucre et, partant, la conservation du sirop d'iodure de fer.

C'est ainsi que nous voyons Fougera (1), en 1860, recommander un « moyen simple et facile » pour régénérer le sirop et l'empêcher de noircir : ce moyen consiste à le « chauffer fortement » ou longuement au bain-marie. De la sorte, affirme-t-il, il reprend son aspect primitif et se conserve ensuite pendant plusieurs mois sans changer de couleur.

Reynolds (2) quelques années plus tard, s'ex-

(1) Fougera. — *Americ. Journ. of Pharmacy*, 1860, p. 22.
(2) Reynolds. — *Ibid.* — S. 4, vol. 49, p. 58.

prime dans les mêmes termes ; de même que W. F. Horn (1), en 1903.

De son côté, Th. Salter (2) prétend que, dans la plupart des cas, l'altération du sirop est due « à ce qu'on ne chauffe pas ».

Carl Storck (3), après avoir donné une formule de sirop, indique de le *faire chauffer* soigneusement, puis de le filtrer *à chaud* si c'est nécessaire et de *chauffer* le reste refroidi dans une capsule.

Stiles (4) insiste également sur cette particularité du *modus faciendi* et conseille la préparation du sirop tout à chaud.

Nous avons vu précédemment que cette règle de conduite avait été officiellement adoptée par la Pharmacopée britannique.

Bref, de l'examen de tous ces procédés, nous devons donc déduire que *c'est toujours en obtenant, d'une façon quelconque un sucre réducteur que l'on arrive à préparer un sirop d'iodure de fer stable, de bonne conservation ou, pour le moins, difficilement altérable.* »

(1) W. F. Horn. — *Proceedings Penna. Pharm. Assoc.*, 1903, p. 112.
(2) Th. Salter. — *Pharmazeutische Zeitung*, 1891, vol. 36, p. 621.
(3) Carl. Storck. — *Pharm. Zeitung*, 1893, p. 322.
(4) Stiles. — *Pharmaceutical Journal*, 1906, I, 469.

RECHERCHES SPÉCIALES ET FORMULES PERSONNELLES

L'étude du Sirop d'iodure de fer a été l'objet de tant et tant de travaux que, de cette abondance même, résultait, au point de vue pratique, la plus grande confusion : données théoriques, faits expérimentaux, modifications de technique, etc., se trouvaient enchevêtrés de telle sorte qu'on ne pouvait manquer d'être dérouté par leur nombre comme par leurs contradictions. Aussi avions-nous été très séduit par le désir qu'exprimait Monsieur Astruc de nous voir mettre un peu d'ordre parmi tous les travaux jusqu'ici publiés.

Notre conception première avait été, en somme, une simple « mise au point » de la question, convaincu qu'il en pourrait résulter, pour la pharmacologie, certaines déductions pratiquement utilisables.

Mais quand, après des recherches longtemps poursuivies, nous eûmes groupé et classé notre documentation, il nous a paru qu'il restait place

pour des essais nouveaux qui, loin de faire double emploi avec les travaux de nos devanciers, pourraient en coordonner les éléments essentiels, tout en servant de contrôle. Par une série d'expérimentations personnelles, nous nous sommes donc efforcé, à notre tour, de trouver une formule de sirop stable, qui ne fût passible d'aucune des critiques faites aux formules antérieures.

Nous croyons l'avoir réalisée.

***

A peine est-il besoin de rappeler le mécanisme qui préside aux altérations du sirop d'iodure de fer : nous avons précédemment montré comment il convenait, à notre avis, d'interprêter les réactions produites et nous les précisons à nouveau dans les conclusions de ce travail.

Au point de vue pratique, tout le problème de la stabilité des préparations se résume en une question objective : obtenir un sirop d'iodure de fer qui, à la longue, ne perde point sa couleur primitive. Les réactions colorées qui surviennent sont, en effet, la preuve tangible de sa décomposition lente : elles suffisent, comme nous l'avons vu, à caractériser qualitativement la présence

d'oxyde de fer, d'iode libre et d'acide iodhydrique.

Pour y mettre obstacle, existe-t-il, parmi les nombreux modes de préparation jusqu'ici proposés, un procédé qui réponde de façon satisfaisante à tous les desiderata et mérite d'être adopté ?

Nous avons entrepris, à cet égard, toute une série d'essais, en préparant, d'une part, des solutions concentrées, destinées à être conservées, puis diluées au moment du besoin, et, d'autre part, divers sirops répondant comme force à celui du Codex.

Nos préparations ont été successivement les suivantes :

I. — SOLUTIONS CONCENTRÉES.

1° *Iodure de fer en solution glycérinée.* — Après essai des formules de MULLER et de PLÉVANI, mentionnées ci-dessus, nous avons fait choix d'une formule intermédiaire comprenant 20 parties d'iode, 8 de fer, 35 d'eau distillée et 65 de glycérine, mais sans nous y attarder, car on obtient de la sorte un produit qui s'éloigne totalement du but cherché : c'est un véritable

glycéré. Il s'ensuit que le rôle de la glycérine en tant qu'agent de conservation n'offre, dans le cas particulier, qu'un intérêt tout à fait secondaire.

2° *Iodure de fer en solution ammoniacale.* — Nous avons pris pour base le procédé qu'a préconisé Ranzoni et qu'il qualifiait de « moyen de conservation recommandable ». Mais nos essais, loin de concorder avec ses observations, nous ont amené à une conclusion tout opposée : non seulement la présence de l'ammoniaque n'empêche pas la décoloration du sirop ; mais elle tend, au contraire, à l'accentuer très fortement.

3° *Iodure de fer en solution avec acide tartrique.* — La présence de cet acide a retardé le moment de la coloration, mais ne l'a pas empêchée de se produire.

4° *Iodure de fer en solution avec acide citrique.* — Résultat tout à fait superposable à celui obtenu avec l'acide tartrique.

5° *Iodure de fer en solution avec acide borique.* — La coloration est survenue de façon plus prompte qu'avec les acides tartrique et citrique.

6° *Iodure de fer en solution avec acide thymique.* — La préparation obtenue a été peu stable.

7° *Iodure de fer en solution avec acide malique.* — La coloration est apparue plus rapidement qu'avec les autres acides.

8° *Iodure de fer en solution alcoolisée.* — Suivant le conseil d'Izard, nous avons ajouté à la solution quelques gouttes d'alcool dès que la combinaison entre l'iode et le fer était effectuée, mais il ne nous a pas paru que ce moyen assurait à la préparation une stabilité suffisante.

9° *Iodure de fer en solution sodique.* — Nous avons utilisé le procédé de Galbrun, ci-dessus décrit, mais sans en obtenir satisfaction : la coloration anormale n'a été nullement évitée.

10° *Iodure de fer en solution avec acide hypophosphoreux.* — C'est, de toutes les solutions concentrées ci-dessus, celle où nous avons ajouté une solution d'acide hypophosphoreux qui s'est incontestablement le mieux conservée : nous l'aurions préconisée si nous n'avions pas trouvé un procédé plus rationnel dont nous parlerons plus loin, à propos des sirops préparés.

II. — Sirops préparés.

Nous avons successivement opéré :

(*a*) avec un *sirop de gomme arabique* seul ;

(*b*) avec un *sirop de fleurs d'oranger* seul ;

(*c*) avec un *sirop simple renfermant un peu de gomme adragante* ;

(*d*) avec un *sirop de glucose.*

De même que nous avions rejeté les solutions concentrées comme altérables, de même nous avons écarté les trois premiers de ces sirops. Celui de fleurs d'oranger a été particulièrement instable : sans doute, sa teneur en terpènes et en térébenthines plus ou moins acides en est-elle la cause, ainsi que nous l'avons déjà signalé. Par contre, on peut impunément l'utiliser pour les préparations faibles ou mitigées, comme nous le verrons tout à l'heure.

Le rôle conservateur de la gomme nous a paru tout aussi problématique. Nous avons vu, d'ailleurs, que certains auteurs avaient été jusqu'à soutenir que, loin d'empêcher les altérations, la gomme pouvait, en certains cas, les provoquer de toutes pièces en engendrant des phénomènes d'oxydation. Pour y obvier, nous avons préala-

blement porté la gomme à 80-90°, de façon à la priver de son oxydase, mais les préparations obtenues ne nous ont pas davantage donné satisfaction.

Le Sirop de glucose est le seul qui ne présenta point de variations appréciables.

***

Nos essais comparatifs, une fois terminés, c'est donc sur ce dernier point que nous avons dirigé et limité nos recherches. Nous avons alors préparé les divers spécimens suivants de sirops à base de glucose et les avons mis en observation :

N° 1 av. addit. de 8 goutt. solut. d'acide hypophosphoreux à 30 °/₀ B. P. C. p' 125 gr.
N° 2 — 0 gr. 125 (soit 1 °/₀₀) d'Acide Benzoïque pour 125 gr. de sirop.
N° 3 — — — Citrique —
N° 4 — — — Tartrique —
N° 5 — — — Lactique —
N° 6 — — — Phosphorique —
N° 7 — 0.25 (soit 2 °/₀₀) d'hyposulfite de soude —
N° 8 sans addition d'aucun agent conservateur.

Nous nous sommes suffisamment expliqué sur le mode d'action de chacune de ces substances pour qu'il n'y ait pas lieu d'insister à nouveau.

Le seul point qu'il importe maintenant de préciser est une simple constatation objective : la *conservation du sirop*. Or, à cet égard, les diverses préparations sus-désignées ont présenté grande analogie : toutes se sont montrées d'une stabilité aussi complète que possible et, conséquemment, apparaissent susceptibles de satisfaire aux conditions requises.

Aussi, pour trancher le débat, convient-il de faire intervernir d'autres considérations. C'est d'abord la commodité de la préparation, qu'on évitera de compliquer à plaisir. Dans le choix à faire parmi des agents conservateurs d'un mérite égal, les préférences devront tout naturellement se porter sur le plus maniable et le plus inoffensif d'entre eux. On n'aura donc nulle hésitation entre les agents liquides aussi sujets à variabilités que le sont, par exemple, l'acide hypophosphoreux et l'acide phosphorique, et les composés solides, tels l'acide citrique et l'acide tartrique, d'un emploi remarquablement facile et d'une composition toujours régulière.

D'autre part, nos essais nous ont donné la preuve que la présence, dans le sirop d'iodure de fer, de corps chimiques, quels qu'ils soient,

n'est aucunement nécessaire pour assurer la stabilité et la préparation : notre sirop de glucose N° 8, ne comportant l'addition d'aucun agent conservateur, se montre, en effet, irréprochable comme aspect, comme homogénéité et comme conservation. Nous avons, à cet égard, multiplié les expériences, lesquelles nous ont toujours fourni des résultats exactement concordants. D'où cette première conclusion que, dans notre formule de sirop glucosé, il n'y a nul avantage à faire appel aux acides citrique, tartrique, lactique, etc.; la présence de ces substances n'apportant aux préparations nulle qualité nouvelle, ne se trouve pas justifiée et, dès lors apparaît inutile.

Mais il est une constatation plus importante encore : c'est que l'addition de ces corps vient nécessairement modifier la nature du sirop et que, sous l'apparent prétexte de la préserver d'altérations possibles, elle le préserve trop bien : l'iodure ferreux leur doit une fixité peu conciliable avec ce que nous savons de ses conditions d'absorption et d'assimilation. La dissociation au sein de l'organisme s'en trouve entravée, et conséquemment son action physiologique et théra-

peutique. D'où cette seconde conclusion que l'addition au sirop d'iodure de fer d'une substance chimique quelconque est à rejeter.

III. — Nos Formules.

C'est donc, en définitive, le sirop de glucose, sans adjonction d'aucun agent conservateur, que nous avons adopté comme étant le meilleur excipient du sirop d'iodure de fer : l'action éminemment réductrice du glucose se traduit pratiquement par de tels avantages qu'elle pourrait, sans nul doute, être également mise à profit pour bon nombre d'autres préparations sirupeuses.

La formule du sirop de glucose qui a servi à nos essais est celle de la Pharmacopée britannique (1898). Elle peut être adoptée sans changement quant à la forme, mais avec addition des conditions à remplir au point de vue des essais.

Cette formule est la suivante :

Sirop de Glucose

Syrupus Glucosi

R/ Glucose liquide purifié du commerce.... 1 partie en poids,
Sirop simple préparé à l'eau distillée.... 2 parties en poids.
Mêlez, en faisant chauffer légèrement.

***

Nous avons également procédé à toute une série d'essais pour définir, parmi les différentes formes de fer utilisées dans la préparation de l'iodure ferreux, laquelle devait être préférée.

Or, les deux formes de fer qui nous ont paru le mieux convenir sont les *pointes de Paris*, qui figurent à la formule du Codex, et le *fil de fer*, dit N° 35, ayant un diamètre d'environ un millimètre.

La réaction qu'elles donnent avec l'iode est, en effet, beaucoup moins violente que celle observée avec la limaille de fer ou le fer réduit. Leur manipulation est, par cela même, plus facile.

Un autre avantage du fil de fer dit N° 35 est qu'il n'est que très exceptionnellement impur.

***

Enfin, en établissant d'après nos précédentes remarques nos formules définitives, il nous a paru qu'il y aurait utilité à disposer de deux formes de sirop d'iodure de fer : un sirop *fort* et un sirop *faible* ou *mitigé*. De cette dualité de préparations la Pharmacopée danoise nous a

donné l'exemple, et il n'est pas niable qu'au point de vue de la pratique courante, il n'en peut résulter que des avantages.

Celà dit, voici les formules auxquelles nous ont conduit nos essais personnels, avec l'indication du mode opératoire que nous avons suivi. Après les avoir soumises à maintes épreuves de contrôle, nous pouvons affirmer qu'elles permettent d'obtenir des produits irréprochables à tous égards.

I. Sirop d'Iodure de Fer Fort

SIROP D'IODURE FERREUX FORT

Syrupus ferri iodati fortior

R/	Fil de fer coupé (ou pointes de Paris)....	25 grammes
	Iode sublimé.....	41 grammes
	Eau distillée.....	Q. S.
	Sirop de Glucose.....	880 grammes

Mettez le fer dans uu petit ballon avec 50 gr. d'eau distillée ; ajoutez l'iode par petites portions, en agitant chaque fois. Continuez d'agiter doucement et chauffez légèrement au besoin jusqu'à ce que la solution ait pris la couleur vert clair propre au protosels de fer. Filtrez alors le mélange sur le sirop préalablement pesé dans un flacon taré. Lavez le ballon et le filtre avec de l'eau distillée (environ 20 gr.) jusqu'à ce que vous ayez 1.000 gr. de produit. Mêlez.

Ce sirop renferme *cinq pour cent* d'iodure ferreux.

Caractères. — Le sirop d'iodure de fer est verdâtre. Il a une saveur astringente et styptique.

Doses. — 1 à 2 grammes, deux à trois fois par jour.

Conservation. — Le sirop d'iodure de fer doit être conservé dans de petites bouteilles en verre non coloré et de préférence exposé à la lumière.

Essai à faire, soit par le procédé de Volhard (Codex 1908), approprié au nouveau titre de 5 %, soit par formation de biiodure de mercure ; procédé de la Pharmacopée des Pays-Bas.

(Nous reviendrons plus loin sur cette question d'une façon spéciale).

II. Sirop d'Iodure de Fer Faible

SIROP D'IODURE FERREUX FAIBLE

Syrupus ferri iodati tenuior

R/ Sirop d'iodure de fer fort ... 1 partie en poids,
Sirop de glucose ..... 7 parties en poids,
Sirop de fleurs d'oranger .... 2 parties en poids.

Mêlez.

Vingt gr. de ce sirop contiennent 10 centigr. d'iodure ferreux.

Doses. — Une cuillerée à café à une cuillerée à soupe deux fois par jour.

Nota. — Dans le cas de doute, c'est-à-dire sauf indication spéciale du médecin ou origine étrangère de la prescription c'est le sirop d'iodure de fer *faible* qui doit être préparé et délivré.

Comme corollaire à nos précédentes observations, notons qu'une objection pourrait nous être faite relative au changement de la nature de la matière organique du sirop. A cette objec-

tion, nous répondrons, comme l'a du reste fait M. Hérissey (1), « que la conservation parfaite du principe actif importe beaucoup plus que celle de l'excipient et que c'est la première qu'on doit surtout chercher à réaliser. »

Au surplus, nos formules, soumises à des essais nombreux autant que prolongés, nous ont toujours fourni, nous le répétons, d'irréprochables préparations.

(1) Hérissey. — Thèse d'agrégation, Paris, 1909, p. 119.

DES SIROPS D'IODURE DE FER COMPOSÉS

Sans vouloir sortir des limites de notre sujet, nous avons pensé qu'il était de quelque intérêt de rechercher si les sirops d'iodure ferreux, auxquels sont ajoutés des corps chimiques dans le but de les préserver de toute altération, ne constituaient pas, en réalité, de véritables *Sirops composés.*

Or, nos prévisions semblent être pleinement justifiées pour certains d'entre eux, pour ceux notamment qui sont additionnés d'hypophosphites et d'iodures : il est probable que de véritables combinaisons se forment en pareil cas, de telle sorte que l'on devrait, en toute logique, dénommer la préparation, non plus « sirop d'iodure de fer », mais « sirop d'hypophosphite et iodure de fer », dans le cas où l'hypophosphite s'y trouverait incorporé ; « sirop d'iodure double de fer et de soude » ou « sirop d'iodure double de fer et de potassium », suivant l'iodure alcalin auquel on aura fait appel comme prétendu agent de conservation, etc.

C'est d'ailleurs à titre de « sel composé » que Burin-Dubuisson (1) et le Répertoire de pharmacie (2) avaient proposé, pour la préparation du sirop, un iodure double de fer et de manganèse, le sirop composé ainsi obtenu devant être substitué au sirop d'iodure ferreux.

Notons, d'autre part, que divers sirops à base de quinine répondent à une autre conception : le sirop ne fait guère qu'y remplir les fonctions d'excipient ou de milieu favorable à la dissolution de la quinine.

Mentionnons enfin, à propos des sirops composés, une préparation complexe qu'on ne trouve que dans la Pharmacopée du Danemark : c'est un sirop d'iodure de fer dit *mitigé*, que les auteurs de la Pharmacopée en question ont introduit dans l'édition de 1907; sa formule est la suivante :

R/ Sirop d'iodure de fer...
Sirop de sucre..... } aa P. E.
Sirop d'oranges.....

Misce.

Dose : Une cuillerée à café.

---

(1) Burin-Dubuisson. — Cité par Dorvault, l'Officine, Paris, 1893, p. 848.

(2) *Répertoire de Pharmacie*, V, 2 avril, 1874.

DES INCOMPATIBILITÉS

L'iodure ferreux étant, de par sa nature, un sel *au minimum*, on devra donc rejeter tout mélange susceptible de le faire passer à l'état de fer *au maximum*. C'est dire que tous les corps oxydants, tels que le chlorate de potasse, le permanganate de potasse, l'eau oxygénée, etc., ne peuvent être associés au sirop d'iodure de fer.

Il en est de même des acides forts : chlorhydrique, sulfurique, nitrique, etc.

Les alcalins (ammoniaque, potasse, soude) et leurs composants, l'eau de chaux, réagissent aussi sur l'iodure de fer. De même les borate et phosphate de soude, le nitrate d'argent, l'acétate et le sous-acétate de plomb.

Le sirop d'iodure ferreux est également décomposé par les acides tannique et gallique, ainsi que par les infusions végétales qui en renferment. C'est d'ailleurs là un caractère commun à tous les sels de fer.

Mentionnons aussi l'incompatibilité fréquente de l'iodure de fer et de la liqueur de Fowler :

il se produit un précipité d'arsénite et de carbonate de fer. Si, avec la formule du Codex de 1908, la présence d'acide tartrique dans le sirop est susceptible d'empêcher la formation de ce précipité, il n'en était pas de même pour le sirop du Codex de 1884. A ce propos, nous rappellerons l'observation suivante de M. Astruc (1). « Si le sirop d'iodure de fer est obtenu d'après le Codex de 1884, c'est-à-dire renferme du sirop de gomme, le mélange ci-dessus est parfaitement limpide. Par contre, s'il est préparé (ainsi que cela se fait dans beaucoup de pharmacies) en remplaçant le sirop de gomme par une même quantité de sirop simple, on obtient un liquide louche ; il y a précipitation d'arsenite et de carbonate de fer. Il est vrai que ces sels sont facilement solubles dans les acides et qu'il suffit, pour éviter l'incompatibilité, d'ajouter un peu d'acide citrique à la préparation. Mais il ne ressort pas moins de ces données que l'action de la gomme agissant dans le mélange de liqueur de Fowler et de sirop d'iodure de fer, pour empêcher la formation de précipité, est

(1) A. Astruc. — Médicaments chimiques à base d'arsenic. Thèse d'agrégation, Montpellier, p. 91.

vraiment curieuse ». Et ces intéressantes constatations sont à rapprocher d'autres phénomènes de même ordre observés par MM. Astruc et Robert (1) au sujet de l'association des arsénicaux (arsénites et arséniates) avec l'extrait de quinquina en potion, ou avec du vin de quinquina : l'addition préalable au véhicule de quelques grammes de gomme arabique suffit pour empêcher toute précipitation. (2) La connaissance de ces faits présente une certaine importance au point de vue pratique.

(1) Astruc et Robert. — *Bull. de Pharm. du Sud-Est*, 1903, p 609.

— — *Bull. des Sciences pharmacologiques*, 1903, t. 9, p. 98.

(2) Robert. — *Thèse de Doctorat en pharmacie*, Montpellier, 1903, p. 62, 73, 87.

DES ESSAIS DU SIROP

POUR EN DÉCÉLER LES IMPURETÉS ET FALSIFICATIONS

Bien qu'en général le sirop d'iodure de fer soit une préparation d'Officine, c'est-à-dire faite par le pharmacien lui-même et échappant de la sorte à toute falsification, nous avons néanmoins pensé qu'il était de quelque intérêt d'insister sur cette question de la pureté chimique du produit et sur les essais qui, en toute certitude, permettent de l'établir.

Il peut arriver, en effet, que par manque de soin ou erreur de technique, la médication soit préparée de façon défectueuse. C'est ainsi qu'on a pu voir, par exemple, un sirop rendu toxique par la présence du *plomb* (1). D'où cette première obligation, tant pour la réaction de l'iode et du fer que pour la fabrication du sirop, de ne jamais utiliser de récipients étamés, susceptibles par conséquent de renfermer des composés plom-

(1) *Pharmaceutical Journal*, série III, vol. 5, n° 249, p. 781

biques, ni de récipients en *cuivre*. Dans le cas où le pharmacien n'aurait pas procédé lui-même à la préparation il devra s'assurer de l'absence de ces métaux.

D'autre part, dans notre étude des composants de l'iodure de fer, nous avons signalé les impuretés qui peuvent être apportées, soit par l'iode, soit par le fer. Si l'on avait, par hasard, omis de s'assurer de la pureté de ces corps, il conviendrait de faire sur le produit, une fois obtenu, l'essai des réactions chimiques que nous avons précédemment indiquées et qui sont pareillement applicables à l'iodure de fer.

Certains sirops défectueux peuvent renfermer des *chlorures*, des *bromures*, de l'*iode libre*, etc. A cet égard, G. Vulpius (1), dans une étude relative au sirop d'iodure de fer de la Pharmacopée allemande, a indiqué, comme nous le verrons plus loin, un procédé de dosage qu'il fait précéder d'un essai du sirop au point de vue des chlorures et des bromures.

De son côté, la Pharmacopée des Etats-Unis, avant de parler du titrage de l'iodure de fer,

(1) G. Vulpius.— *Pharm. Centralhalle f. Deutschland*, 1893, p. 577 à 579.

spécifie : « En ajoutant quelques gouttes de solution-réactif de ferricyanure de potassium à une petite quantité de sirop, un précipité bleu doit se former. Si, mélangé avec un peu de réactif amidonné et, après, avec quelques gouttes d'eau chlorée, le sirop doit acquérir une coloration bleu foncée ; cette couleur ne doit pas se produire par l'addition du réactif amidon seul, démontrant ainsi l'absence d'iode libre ».

A propos de l'*Eau*, nous avons déjà signalé a nécessité de ne se servir que d'eau distillée pour la réaction de l'iode sur le fer, ainsi que pour la préparation du sirop.

De même, il est essentiel que le *Saccharose* employé soit parfaitement pur et satisfasse aux essais spécifiés au Codex.

Si, pour la préparation du Sirop, on a recours à du *Glucose*, ainsi que nous l'avons suggéré, celui-ci peut n'avoir pas été complètement neutralisé et, conséquemment, renfermer des quantités plus ou moins importantes d'acide sulfurique incompatible avec l'iodure de fer. Rien ne sera plus simple que de déceler et de caractériser cet acide avec une solution de baryte. Un résultat

positif ferait immédiatement rejeter l'emploi de ce glucose impur.

Comme conclusion à ces diverses remarques autant que comme préambule à l'étude du « titrage », il serait logique de rappeler les essais auxquels le Codex de 1908 demande au sirop de satisfaire ; mais nous craindrions de faire double emploi, étant donné le commentaire détaillé que nous en traçons d'autre part.

DES DOSAGES ET TITRAGES
DE L'IODURE DE FER ET DU SIROP

Le titrage du sirop d'iodure de fer est généralement défini par le dosage de l'iode, lequel permet d'établir, par un simple calcul, la proportion quantitative du sel composé : l'iodure ferreux.

Les méthodes qui ont été proposées pour le dosage de l'iode sont nombreuses autant que variées, mais elles se ramènent à quelques types seulement que nous allons examiner.

Le procédé d'essai du Codex, connu sous le nom de procédé de VOLHARD, constitue en même temps un moyen de dosage. Avant d'être inscrit dans notre Pharmacopée, il avait encore été étudié par MM. Em. BOURQUELOT (1), B. GRÜTZNER (2), Ph. RODER (3), G. RANZOLI (4). C'est également le procédé officiel aux Etats-Unis.

Ainsi que l'explique M. BOURQUELOT, ce dosage comprend deux opérations :

(1) Em. BOURQUELOT. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 1895, t. I, p. 170-175.
(2) B. GRUTZNER. — *Archiv. de Pharmac.*, 1900, 159.
(3) Ph. RODER. — *Pharmaceutical Journal*, 1896, 469 et *Pharm. Zeit.*, 1896, 51, 402.
(4) G. RANZOLI. — *Bollet. Chimic. Farm.*, fasc. 16, p. 610.

Dans la première, on ajoute à un poids connu de sirop un excès de nitrate d'argent.

Dans la seconde, on dose l'excès d'argent à l'aide d'une solution titrée de sulfocyanure d'ammonium, après addition d'un peu de sulfate de sesquioxyde de fer et d'ammoniaque comme indicateur, et d'acide azotique dilué. La coloration rouge (sulfocyanure et persel de fer), ne se produit qu'au moment où la totalité de l'argent est précipitée.

Dans la proportion de sulfocyanure ajouté, on titre l'excès de nitrate d'argent. Par différence on a la quantité de nitrate d'argent employé, à la précipitation de l'iode, ce qui permet, finalement, de calculer la proportion d'iodure de fer contenue dans la prise d'essai.

Il convient donc de préparer tout d'abord les solutions suivantes :

1° *Une solution normale décime de nitrate d'argent.* Pour cela, on pèse exactement 17 grammes de nitrate d'argent qu'on fait dissoudre dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir 1000 centimètres cubes. — 1 centimètre cube contient 0.017 de nitrate d'argent.

2° *Une solution normale décime de sulfocyanure*

d'ammonium, c'est-à-dire renfermant 7 gr. 60 de sel par litre, puisque le poids moléculaire du sulfocyanure, $AzH^4, CAzS = 76$. Cette solution ne peut être obtenue par pesée directe, le sulfocyanure contenant toujours un peu d'eau. On pèse 8 grammes de sel que l'on fait dissoudre dans 900 centimètres cubes d'eau. D'autre part, on mesure exactement 50 centimètres cubes de solution décime d'argent que l'on verse dans un vase de Bohème et qu'on additionne de 10 centimètres cubes d'acide azotique dilué (à 10 pour 100) et de 3 centimètres cubes de la solution de sulfate ferrique ammoniacal. A l'aide d'une burette graduée, on fait tomber la solution de sulfocyanure dans celle d'argent jusqu'à formation de couleur rouge persistante. On étend ensuite d'eau la solution de sulfocyanure, de façon à ce qu'elle corresponde à volume égal de liqueur d'azotate d'argent.

3° *Une solution de sulfate de fer et d'ammoniaque.* On l'obtient en dissolvant 10 grammes de sel dans une quantité d'eau suffisante pour faire 100 centimètres cubes.

On peut opérer sur 10 grammes de sirop éten-

du d'eau. La précipitation de l'iode a lieu d'après l'équation suivante :

$$Fe\,I + 2^{2}(Az\,O^{3}Ag) = 2(Ag\,I) + Fe\,(Az\,O^{3})^{2},$$

c'est-à-dire que 15 grammes 50 d'iodure ferreux sont exactement précipités par 17 grammes de nitrate d'argent. Par conséquent, pour précipiter l'iodure de 10 grammes de sirop bien préparé (0,05 gramme), il faudra $\frac{1000 \times 0.05}{15.5} = 3$ c.c. 226 de solution décime normale d'argent.

On pèsera donc exactement 10 grammes de sirop, qu'on étendra à 50 centimètres cubes avec l'eau distillée, on ajoutera 4 centimètres cubes de solution normale décime d'argent, puis 5 centimètres cubes d'acide azotique dilué au 1/10 et 3 ou 4 centimètres cubes de solution de sulfate de fer et d'ammoniaque. Après quoi, on laissera tomber goutte à goutte la solution normale décime de sulfocyanure.

Si le sirop renferme la quantité prescrite d'iodure de fer, il faudra ajouter ainsi, au plus, 8 dizièmes de centimètre cube de sulfocyanure avant d'obtenir la couleur rouge persistante (4 c.c. —3 c.c. 2). S'il fallait en ajouter davantage, c'est que les 10 grammes de sirop ne renfermaient pas 0 gramme 05 d'iodure ferreux.

La méthode de Volhard a été critiquée par G. Vulpius (1) en raison des impuretés ou falsifications possibles du produit. Voici la série d'essais qu'a proposés cet auteur, essais applicables au Sirop d'iodure de fer de la Pharmacopée germanique, c'est-à-dire à 5 °/₀ :

Pour être assuré que le produit ne renferme ni chlorure ni bromure, il a traité par une solution de ferrocyanure de potassium qui bleuit le sirop, puis par quelques gouttes de solution ferrichlorhydrique, et enfin agité avec du chloroforme qui prend une coloration rouge violet. Le sirop étendu d'eau (1=10) ne doit pas subir de changement par la solution de nitrate de baryte. — 10 centimètres cubes de la solution aqueuse diluée (10=100 c.c.), après agitation, sont filtrés : la solution filtrée ne doit point subir de changement avec l'acide azotique. — On a employé 3,4 centimètres cubes de solution de nitrate d'argent pour la précipitation : la solution filtrée ne doit plus réagir par une nouvelle addition de solution de nitrate d'argent. — Le précipité encore humide qui est sur le filtre

(1) G. Vulpius.— *Pharm. Centralhalle f. Deutschland*, 1893, p. 577-579.

est lavé avec une solution faible d'ammoniaque (1=10) : la filtration que l'on obtient ne doit pas troubler par la solution d'acide chlorhydrique saturée. — Le poids du précipité desséché ne doit pas perdre plus de 0,07.

Le procédé en vigueur dans la Pharmacopée britannique a eu pour auteurs Rubel (1) et H. Alcock (2). Le mode opératoire officiel est le suivant :

« Dissolvez 1 gramme de carbonate de soude sec dans 10 centimètres cubes d'eau, dans un ballon gradué de 100 centimètres cubes ; versez dans ce ballon 10 centimètres cubes (ou 13 grammes 87) du sirop et agitez le mélange jusqu'à ce que la précipitation du fer soit aussi complète que possible ; ajoutez alors la quantité d'eau nécessaire pour parfaire le volume de 100 centimètres cubes, mélangez et filtrez. 25 centimètres cubes du liquide clair sont neutralisés avec de l'acide nitrique dilué : il ne faudra pas moins de 16 centimètres cubes ni plus de 16,5 centimètres cubes de solution volumétrique de nitrate

(1) Rubel. — *Apotheke Zeit.*, 1895, 385.
(2) H. Alcock. — *Bul. de la Soc. de Pharm.*, 1900, n° 5.

d'argent pour obtenir la précipitation complète de l'iode. La solution de chromate de potassium servira comme indicateur ».

John Lothiam (1), dans sa critique de la revision de la Pharmacopée britannique, propose le procédé de dosage que voici :

« 10 centimètres cubes de sirop d'iodure de fer sont dilués au volume de 50 centimètres cubes avec de l'eau distillée, et 10 centimètres cubes de cette dilution, correspondant à 2 centimètres cubes du sirop original, sont placés dans un vase d'Erlenmeyer avec 50 centimètres cubes d'eau. Le flacon est fermé par un bouchon percé de deux trous, laissant passer un tube à entonnoir et un tube de dégagement dirigé au fond d'un tube en U, muni de boules, renfermant un excès de solution décinormale d'hyposulfite de soude. On fait alors pénétrer par le tube à entonnoir 10 centimètres cubes d'une solution forte de sulfate de fer et on porte à l'ébullition le contenu du flacon jusqu'à ce que toutes les vapeurs d'iode se soient dégagées.

(1) J. Lothian. — *Chemist and Druggist*, 1906, t. 238 p. 159-160.

La réaction est la suivante :

$$Fe^2(SO^4)^3 + Fe\,I^2 = 3\,FeSO^4 + I^2$$

Le contenu du ballon est placé dans un vase à précipité et titré par retour au moyen de la solution décinormale d'iode.

Les calculs à faire coulent de source.

Une autre méthode, suggérée par E. Rupp (1), est basée sur la mise en liberté de l'iode par le permanganate de potasse d'après l'équation suivante :

$$10\,FeI^2 + 6\,KMnO^4 + 24\,H^2SO^4 =$$
$$20\,I + 5\,Fe^2(SO^4)^3 + 6\,MnSO^4 + 3\,K^2SO^4 + 24\,H^2O$$

L'excès de permanganate est détruit par le sucre contenu dans le sirop.

Si l'on ajoute maintenant de l'iodure de potassium, l'iode libre sera dissous, ainsi que la quantité qui aura été mise en liberté par la réduction du sulfate ferrique, selon cette équation :

$$5\,Fe(SO^4)^3 + 10\,KI = 10\,I + 10\,FeSO^4 + 5\,K^2SO^4.$$

De la sorte, 10 FeI^2 font mettre en liberté 30 I, et 1 centimètre cube de la solution décinormale d'hyposulfite de soude correspond à 0,20666 pour 100 de FeI^2.

(1) E. Rupp. — *Archiv. der Pharm.*, 1900, T. 238, p. 159-160.

La façon de procéder est la suivante :

Diluez 5 grammes de sirop dans 10 centimètres cubes d'eau, ajoutez 10 centimètres cubes d'acide sulfurique dilué, puis une solution à 1 pour 100 de permanganate de potasse jusqu'à ce que le liquide garde pendant 2 ou 3 secondes une coloration pourpre. Cette coloration sera plus apparente si le liquide est remué circulairement avec un agitateur et si on l'examine sur la partie mince touchant à la périphérie du vase. Laissez de côté pendant 3 heures, tout en agitant de temps en temps. Ajoutez alors 1 ou 2 grammes d'iodure de potassium et, après une heure de contact dans l'obscurité, titrez au moyen de la solution d'hyposulfite de soude.

Notons que, dans le cas d'un sirop légèrement altéré, on pourrait y ajouter, sans inconvénient, une petite proportion d'acide citrique.

G. Gruggi (1), quelques années auparavant, avait indiqué un autre procédé de dosage basé sur la mise en liberté de l'iode par le chlorate de potasse :

$$2\,FeI^2 + KClO^3 = Fe^2O^3 + KCl + 4\,I$$

(1) G. Gruggi. — *Bollett. Chmic Farm.*, 1893, 580.

Il agite avec du chloroforme et titre la solution chloroformique par addition d'une solution aqueuse d'hyposulfite.

Parker (1) a également cherché à établir sur cette réaction du Chlorate de potasse un mode de dosage volumétrique du fer dans le sirop d'iodure de fer. Il mettait en liberté l'iode avec une solution titrée de chlorate de potasse et formulait ainsi la réaction produite :

$$2\,FeI^2 + KClO^3 + H^2O = FeO^3 + H^2O + 2\,I^3 + KCl.$$

Mais son procédé ne nous a guère paru pratique : il manque même de précision.

Plus intéressante est la méthode qu'a imaginée Motolcsy (2) pour établir la force du sirop d'iodure de fer. Sa technique peut être ainsi résumée :

On étend le sirop avec environ 25 fois son poids d'eau ; dans une quantité connue, on précipite le fer à l'état de sulfure, on filtre et on ramène le volume du liquide filtrée à un volume connu. On dose alors l'iode de la manière suivante : additionner de petites quantités successives

(1) Parker. — *Pharm. Journ. and Trans.*, 3e série, 1879-80i vol. 10. p. 850.

(2) Motolcsy. — *Pharm. Post.*, 1904, T. 37, p. 1, 2, 17, 18.

d'eau de chlore la solution acidifiée au préalable par l'acide sulfureux, jusqu'au moment où, sous l'influence des additions de chlore, la liqueur, d'abord brune, soit devenue incolore. On chasse le chlore en excès par le dioxyde de carbone en mettant dans la solution acidifiée de petits cristaux de bicarbonate de potassium, jusqu'à ce que le dioxyde de carbone n'entraîne plus de chlore en se dégageant et que le papier réactif trempé dans la solution ne bleuisse plus. L'acide iodhydrique formé est dosé après addition d'iodure de potassium, ainsi que l'iode libre avec une solution décinormale d'hyposulfite. On calcule la teneur en iode d'après la formule $\frac{V\ O.01269}{6}$, dans laquelle V indique la quantité de solution $^{n}/_{10}$ d'hyposulfite employée.

Pour rechercher la proportion d'iodure ferreux que renferme un sirop d'iodure de fer, E. Rupp et W. Schimmer (1) ont encore recommandé le *modus faciendi* que voici :

5 grammes de sirop d'iodure de fer sont mis dans un flacon de verre avec 4 grammes de solu-

(1) E. Rupp et W. Schimmer. — *Apothek. Zeit.*, 1909, 24, p. 641.

tion de chlorure de fer ; on abandonne une heure et demie au repos, après quoi on ajoute au mélange 100 ou 120 centimètres cubes d'eau et 10 centimètres cubes d'acide phosphorique. On titre ensuite, après addition de 0.50 gramme à 1 gramme d'iodure de potassium, l'iode libre avec une solution décinormale d'hyposulfite de sodium : 1 centimètre cube de cette dernière correspond à 0.0155 d'iodure de fer.

Le procédé de dosage de Ad. KORNDORFER (1) est basé sur la mise en liberté de l'iode par l'eau oxygénée :

Dans un vase à précipité, pouvant se fermer par un couvercle en verre, on met 5 grammes de sirop d'iodure de fer avec 5 grammes d'eau et 3 grammes d'eau oxygénée ; on agite et on laisse au repos pendant 1 ou 2 minutes. Après addition de 20 grammes de chloroforme et de 10 grammes d'eau oxygénée étendue, on agite jusqu'à ce que tout l'iode soit dissous dans le chloroforme. Pour se débarrasser de l'eau oxygénée en excès, on traite par une solution de permanganate de

(1) KORNDORFER. — *Apothek Zeit.*, 1909, 24-160.

potasse (1 : 100) jusqu'à coloration rouge persistante, puis on met de côté jusqu'à disparition de la couleur rouge. On titre alors l'iode avec la liqueur décinormale d'hyposulfite de soude, 1 centimètre cube de cette solution correspond à 0.0155 d'iodure de fer.

Pour terminer, citons le procédé de dosage officiellement indiqué par la Pharmacopée des Pays-Bas :

5 grammes de sirop sont traités par une solution de chlorure de mercure décinormale, jusqu'à ce que le précipité rouge formé soit persistant : résultat qui doit s'obtenir avec 7,8 à 8,1 centimètres cubes de solution de chlorure de mercure.

Nous avons fait successivement l'essai de ces divers procédés de dosage, cherchant à définir lequel d'entre eux mérite, par sa simplicité et sa précision, de rallier les préférences.

Ainsi que nous l'avons vu, tous dérivent d'un même principe : doser l'iode, pour, ensuite, en déduire mathématiquement la proportion quantitative du sel composé (iodure ferreux). Tous nous ont paru atteindre ce but de façon relativement satisfaisante, à l'exception toutefois des

procédés basés sur la mise en liberté de l'iode par le chlorate de potasse. En effet, à diverses reprises nous avons utilisé les méthodes de Gruggi et de Pariker qui reposent sur cette réaction: or, les résultats qu'elles nous ont fait obtenir, ne se sont point trouvés rigoureusement concordants. Au surplus, ces méthodes nous ont paru assez peu pratiques.

En revanche, le procédé du Codex s'est toujours montré d'une rigoureuse précision. Dans les essais plusieurs fois répétés que nous avons faits, nous n'avons eu aucun écart dans nos résultats : pour précipiter l'iodure de 10 grammes de sirop, il nous a fallu exactement 3 c. c. 2 de solution décinormale d'argent, car, ayant ajouté 4 c. c. de cette dernière pour obtenir la couleur rose persistante, 8 dixièmes de centimètre cube de la solution décime normale de sulfocyanure ont été nécessaires.

Pour arriver à des résultats aussi rigoureusement précis, il importe toutefois de disposer de réactifs d'une pureté chimique et d'un titrage irréprochables ; car, dans le cas contraire, il y aurait possibilité d'erreurs.

En outre, il est à remarquer que le procédé

du Codex exige une assez longue suite de manipulations, lesquelles sont assurément fort simples, mais, disons-le, malaisément applicables en pharmacie, en raison du temps et de la grande minutie qu'elles nécessitent.

Aussi nous sommes-nous appliqué à la recherche d'un autre procédé qui eût l'avantage d'être à la fois plus simple et plus rapide. Si, à cet égard, nous n'avons pas à proposer de méthode nouvelle, il nous a semblé que le procédé de dosage en vigueur dans la Pharmacopée des Pays-Bas donnait en tous points satisfaction. Ainsi que nous l'avons mentionné ci-dessus, il se résume en la formation d'un précipité de bi-iodure de mercure.

Après dilution avec deux fois son poids d'eau distillée, en traitant la valeur de 5 grammes de sirop d'iodure de fer, *du type à cinq pour cent*, par une solution décinormale de bichlorure de mercure, on doit obtenir, après addition de 7,8 c.c. à 8,1 c.c. de réactif, un précipité rouge caractéristique permanent c'est-à-dire ne disparaissant plus après agitation. Pour le *type Codex*, la prise d'essai étant cinq fois plus forte, la quantité de réactif à employer sera de moitié.

C'est là un procédé précis qu'en raison de sa

grande simplicité le pharmacien ne saurait manquer d'utiliser de préférence pour le dosage de l'iodure de fer dans le sirop.

Il est une dernière question à envisager au point de vue du titrage: c'est celle de la composition du sirop-excipient, en sacchorose et en glucose ou sucre interverti.

Les expériences de laboratoire auxquelles nous avons procédé pour reconstituer et étudier la plupart des préparations ou formules qu'ont proposées les divers auteurs, nous ont fait constater que ces sucres ont une teneur, éminemment variable avec le temps.

Déjà, Quériault, dans ses travaux (1), avait fait connaître le résultat de ses recherches sur les sirops d'iodure de fer des différents Codex.

En raison de cette variabilité que nous signalons, il apparait donc nécessaire, à l'occasion, de procéder à l'essai du sirop lui-même et de suivre les indications spécifiées par le Codex, rela-

(1) Quériault. — De l'Intervention dans les Sirops simples du Codex, Paris, 1904.
» - *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1909, t. 30, p. 454

tivement au sirop simple, et qu'il est inutile de rappeler.

Toutefois, notre Pharmacopée exige pour cet essai, l'emploi du polarimètre : c'est un instrument que tous les pharmaciens n'ont point à leur disposition ; aussi serait-il à désirer que notre formulaire national complétât ces indications par la description d'un procédé chimique ; le dosage à la liqueur de Fehling, avant et après inversion, nous paraît plus pratique.

EXPOSÉ
PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Loin de nous l'idée de vouloir tracer une étude complète, tant physiologique que thérapeutique, de l'iodure de fer. Outre qu'une telle étude nécessiterait de longs développements, elle sortirait totalement du cadre de notre sujet. Mais nous avons considéré comme un utile complément à nos travaux de préciser, en un très court exposé, les diverses questions, si importantes au point de vue pratique, de l'absorption, de l'assimilation et de l'élimination du fer, de ses relations avec le globule sanguin, puis du mode d'action et des applications thérapeutiques de l'iodure de fer.

Absorption du fer

Peu de questions on été aussi sujettes à controverses que celle de l'absorption du fer : maintes théories ont été échafaudées tour à tour, se

contredisant l'une l'autre, pour laisser longtemps imprécise la solution du problème.

D'après une première opinion qu'ont soutenue Claude Bernard, Bunge (1), Becquerel, etc., le fer médicamenteux ne serait pas absorbé : d'une part, on le retrouverait presque intégralement dans les matières fécales ; d'autre part, les quantités de fer éliminées par l'urine ou trouvées dans le sang des animaux d'expérience ne marqueraient nulle augmentation.

La théorie opposée, dont les grands champions ont été Trousseau et Pidoux (2), Rabuteau (3) et Nasse, Tiedmann et Gmelin, etc., soutient au contraire, que l'absorption du fer médicamenteux ne saurait être contestée : après ingestion, on le retrouve dans le sang, dans le lait, dans l'urine. Quant à la présence d'une grande quantité de fer dans les fèces, elle est loin de constituer un argument probant, l'absorption ayant pu s'effectuer dans l'intestin et se trouver compensée par l'élimination biliaire et intestinale.

Une troisième théorie, à laquelle se sont ral-

(1) Bunge. — Ueber die Eisentherapie, Wiesbaden, 1895.
(2) Trousseau et Pidoux. — Traité de thérap., 1875, t. II.
(3) Rabuteau. — Traité élémentaire de thérap., 1884 .

liés Cl. Bernard et Bunge, admet que le fer agit de façon indirecte, soit comme excitant digestif, soit comme stimulant de la fonction hématopoiétique du foie, soit comme absorbant des sulfures, de telle sorte que la composition du fer organique des aliments demeurerait inchangée. « Grâce à ses effets toniques, estiment Trousseau et Pidoux (1), l'organisme serait mis dans de telles conditions qu'il pourrait prendre dans les aliments ce qu'il lui faut pour la reconstitution des globules ».

D'après une autre hypothèse, plus récemment soutenue, le fer médicamenteux serait absorbable, mais non assimilable, la quantité absorbée s'éliminant peu après. Seul, le fer en combinaison organique serait retenu par l'organisme.

Enfin, il est une solution mixte qu'a proposée M. le Professeur Hayem (2) et qu'ont acceptée la plupart des physiologistes. « S'il est encore possible, dit-il, d'émettre un certain doute sur l'absorption du fer à l'état physiologique, on peut affirmer que ce médicament est absorbé par les

(1) Trousseau *et* Pidoux. — *Traité de thérapeutique*, 1875, t. II, p. 31.

(2) Professeur Hayem. — Leçons — thérapeut., t. II, p. 278 et suiv.

anémiques. Cette conclusion résulte de la balance qu'établissent entre l'absorption et l'élimination les besoins de l'organisme. Il est difficile de sursaturer ce dernier en « équilibre nutritif » ; en cas de déficit, au contraire, le médicament peut être retenu et utilisé. »

Mentionnons à ce propos les travaux de G. Sée (1), d'Austin (2), de Martz (3), de Feliciangeli (4), etc., etc.

Ceci dit, il a fallu rechercher sous quelle forme le fer était absorbé. Ici encore, les hypothèses se sont donné libre cours. D'après Rabuteau, la plupart des ferrugineux se transformeraient dans l'estomac en protochlorure de fer, sous l'influence de l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Mais M. le Professeur Hayem a montré que cette transformation en protochlorure ne saurait être admise pour les sels solubles en général et Quévenne, étudiant particulièrement l'iodure ferreux qui nous intéresse, a établi que son

(1) Sée. — Physiologie du fer, *Union méd.*, Paris, 1888, 3e s., 193-195.

(2) Austin. — On the absorption of iron. — *Boston med. and S. Journ.*, 1899, 201-205.

(3) Martz. — Le fer dans l'organisme, *Province Médic.*, Lyon, 1899, 39-41.

(4) Feliciangeli. — Considerazioni sui sali ferruginosi in rapporto alla farmacia e alla fisiologio, Castello, 1889.

absorption s'opère sous forme d'un albuminate double, lequel se décompose ensuite dans l'organisme, car l'iode est éliminé en totalité par les urines en deux ou trois jours, tandis qu'on n'y trouve que des quantités excessivement minimes de fer.

Assimilation du Fer

« Résorption n'est pas synonyme d'assimilation », a dit Jacquet. Aussi convenait-il de prouver que le fer, loin d'être charrié par le torrent circulatoire à la façon d'un corps étranger, était retenu par l'organisme et y déterminait tout un ensemble de modifications et de réactions. Or, la physiologie en a fourni la preuve expérimentale : la richesse du sang en fer s'accroît chez les animaux après l'ingestion de ferrugineux ; chez des chiens ainsi traités, la proportion d'hémoglobine se trouve être plus élevée que chez ceux ayant reçu une alimentation pauvre en fer. De son côté, la clinique démontre que le fer augmente dans le sang des anémiques soumis à la thérapeutique martiale. Enfin les recherches biologiques récentes sont venues préciser toute l'importance de son rôle.

Une fois absorbé dans le duodenum (lieu le plus important de son absorption, d'après les expériences de Gaule, Hockmans et Quincke (1), le fer arrive par voie lymphatique dans le canal thoracique, puis passe dans le sang et va s'accumuler dans le foie, où il forme une réserve utilisable pour l'hématopoïese (Kurkel, Voltering, Friedburg) (2).

Il est néanmoins à remarquer que tous les sels de fer ne semblent pas également assimilables : de grandes variations s'observent selon qu'il s'agit de sels solubles ou insolubles, ferreux ou ferriques, d'où l'effort des physiologistes pour préciser le choix des préparations pouvant prétendre à une assimilation de plus en plus parfaite, à un rôle pharmacothérapique de mieux en mieux défini.

Ne pouvant, en ce court exposé, nous appesantir sur tous ces travaux, nous nous contenterons de mentionner la préférence accordée aux sels ferreux et, en particulier, la faveur marquée

(1) Quincke. — Ueber die Eisentherapie, Congrès f. innere med. Wiesbaden, 1895, 133-193.

(2) Friedburg. — The assimilation of iron by the organism. *Am. Med. and S. Bull.*, 1895, p. 1230.

dont jouit à juste titre le protoiodure. Déjà les mémorables expériences de Claude Bernard avaient démontré qu'il imprégnait toute l'économie et se retrouvait dans la plupart des liquides physiologiques, sueur, salive, mucus broncho-pulmonaire, lait. « C'est même, a-t-il déclaré dans ses Leçons cliniques, la seule préparation ferrugineuse dans laquelle le fer passe dans les sécrétions salivaire et lactée, circonstance qui multiplie les points de contact, conserve le médicament plus longtemps dans la circulation, en facilite l'action intime, et permet d'administrer le fer de façon indirecte aux jeunes enfants. »

D'autre part, Munck, V. Schropf, Debierre, Linossier et Gil (1) ont, sous son action, observé chez les animaux une diminution de l'excrétion de l'azote et l'engraissement.

Enfin, divers auteurs, précisant le mécanisme intime de son absorption, ont établi qu'il entre en combinaison dans l'estomac avec les albuminoïdes et les peptones qu'il y rencontre, d'où la formation d'un iodo-albuminate et d'un iodo-

(1) Gil. — Etude physiol. sur les ferrug. assimilables, Paris, 1890.

peptonate de fer, que l'économie fait siens. L'albuminate alcalino-ferreux soluble passe directement dans le sang, et c'est sous cette forme que l'hémoglobine s'en empare (Scherpf).

Elimination du Fer

Il se fait à l'état normal une déperdition constante de fer par les diverses sécrétions : le poids total de son élimination journalière peut être évalué à environ 0 gramme05. D'après Manquat, qui s'est appliqué à l'étude des migrations du fer dans l'organisme (1), la plus grande partie du fer ainsi éliminé se trouve dans les fèces qui en renferment 0 gramme 038 (Fleitmann) et dont les cendres en contiennent 2.50 pour 100. La bile en serait particulièrement riche : elle en contient, en effet, 0,04 à 0,10 (Young) ou 0.062 (Hoppe Seyler) pour 100.

L'*élimination urinaire* est, elle aussi, assez élevée, mais, à cet égard, les chiffres indiqués par les auteurs sont loin de concorder. C'est ainsi que, d'après Nicolai Damaskin, le fer éliminé

(1) Dr A. Manquat. — Traité de thérapeutique, Paris, 1897, t. I.

en vingt-quatre heures par l'urine, dans les conditions normales, varie entre 1/2 milligramme et un milligramme 1/2. Sensiblement égal est le chiffre trouvé en 1892 par John Kumberg (de Dorpat) (1), qui estime cette quantité de 0 milligramme 36 centimilligrammes à 1 milligramme 15 centimilligrammes. En revanche, Hamburger accuse le taux de 10 milligr., Müller celui de 7 à 15 milligr., Walter celui de 9 à 10 milligr.

D'autre part, le Dr Lapicque (2), en 1894, est arrivé à formuler que l'urine ne renfermait que des traces de fer tout à fait impondérables.

Tant en raison de ce désaccord que de la grande importance que cette question du fer urinaire revêt au point de vue pratique, nous avons jugé intéressant d'entreprendre diverses recherches à ce propos, en analysant notamment les récents travaux d'Albert Neumann et de Mme la Doctoresse Maria Ines Fini (3), de l'Institut physiologique de Bologne.

(1) Kumberg.— Cité par Yvon, Manuel clinique de l'analyse des urines, 1901, 6e édit., p. 209.

(2) Dr Lapicque. — Cité par Yvon, manuel clinique de l'analyse des urines, 1901, 6e édit., p. 208.

(3) Maria Ines Fini. — *Bollet, delle Scienze med. di Bolo gna*, 1912, p. 257.

Le point capital est évidemment d'utiliser, pour le dosage, une méthode d'une exactitude aussi rigoureuse que possible. Or, il n'est pas douteux que les essais de Hamburger (1880), de Novi (1890), de Damaskin, de Beccati (1897), basés sur la réduction préalable du composé ferrique isolé, donnent des résultats fort discutables.

Il est, par contre, un procédé dont la précision nous a paru absolue : c'est celui qu'a préconisé Otto Wolter et que Neumann a récemment mis au point.

Otto Wolter dialyse l'urine de 24 heures, puis ajoute 30 c. c. d'acide azotique qu'il détruit par la calcination jusqu'à obtention d'un résidu qu'il reprend avec environ 30 centimètres cubes d'acide chlorhydrique au dixième. Il oxyde le fer avec 2 c. c. d'eau oxygénée et fait bouillir pendant 3/4 d'heure jusqu'à ce que cette eau oxygénée soit complètement chassée. En dernier lieu, il fait l'essai iodométrique. Le fer qui se trouve dans l'urine est sous une forme colloïdale non dialysable.

La méthode d'Albert Neumann permet des résultats encore plus précis. Cet auteur fait concentrer l'urine, préalablement additionnée d'un

dixième de son volume d'acide nitrique, dans une cornue en verre de Iéna, puis, au moment de l'ébullition, ajoute goutte à goutte, 30 c. c. d'acide nitrique pur. Il incinère ensuite le résidu préalablement traité par un mélange à parties égales d'acide nitrique et d'acide sulfurique. Les matières organiques étant ainsi détruites, le fer est précipité de la solution des cendres par du sulfate de zinc additionné de phosphate de soude. L'oxyde de fer ainsi précipité est ensuite dissous dans de l'acide chlorhydrique dilué; on ajoute de l'empois d'amidon, une quantité connue d'iodure de potassium ; puis, après avoir chauffé à 50-60°, on titre, la quantité équivalente d'iode mise en liberté, au moyen d'une solution N /250 d'hyposulfite de soude.

Madame la Doctoresse Ines Fini s'est appliquée à la recherche d'une méthode de dosage plus simple encore, réduisant au minimum les manipulations chimiques et les quantités de réactif utilisées : après avoir réduit l'urine à un petit volume, elle l'a évaporée à siccité et complètement carbonisée dans une capsule de platine ; elle a traité le résidu à plusieurs reprises avec de l'eau distillée chaude, pour enlever tous les *sels*

solubles, jetant le tout sur un filtre Schleicher en cellulose pure ne laissant pas de cendres. Elle calcine ce dernier chargé du résidu de manière à obtenir des cendres parfaitement blanches, auxquelles elle ajoute en plusieurs fois, 30 c.c. d'une solution au 1/10e d'acide chlorhydrique pur, de façon à dissoudre le résidu minéral. Après filtration et lavage comme précédemment, elle a réuni ce second soluté à la première solution (sels solubles). Elle a fait bouillir le tout avec 4 c.c. d'eau oxygénée pendant plus de temps que celui indiqué par Wolter, afin d'éliminer de façon parfaite toute trace de l'eau oxygénée employée pour oxyder les sels ferreux et les transformer en sels ferriques. Après refroidissement du résidu, elle a titré au moyen de la méthode iodométrique, employant environ 2 milligrammes d'iodure de potassium dissous dans 30 c.c. d'eau distillée et ajoutant dans la solution titrée une ou deux gouttes d'empois d'amidon fraîchement préparé. Enfin elle a titré l'iode mis en liberté au moyen d'une solution n/100 d'hyposulfite de soude et, de la quantité employée, a calculé la proportion de fer contenue dans l'urine.

Comparée aux précédentes, cette méthode a,

sans nul doute, l'avantage de la simplicité. Notons toutefois que, pour obvier aux erreurs que pourraient produire les autres sels dissous dans l'urine, vis-à-vis du titre de l'iode libérée ; il importe, avant de procéder au titrage au moyen de l'hyposulfite, de diluer convenablement, avec de l'eau distillée, la solution des cendres.

Cinq essais portant sur les urines d'une femme en bon état de santé et suivant un régime alimentaire mixte, ont donné, avec cette méthode, les résultats suivants :

NUMÉRO de l'Analyse	DATE de la prise de l'Urine	QUANTITÉ d'urine émise en 24 heures	DENSITÉ	SOLUTION d'hyposulfite employée	QUANTITÉ de fer éliminée
1	26 novemb.	950 cc	1022	1,4 cc	0 millgr. 784
2	13 décemb.	950 cc	1022	1,3 cc	0 » 728
3	16 janvier.	860 cc	1020	1,5 cc	0 » 840
4	20 —	1470 cc	1020	1,1 cc	0 » 616
5	27 —	1120 cc	1022	1,7 cc	0 » 952

La moyenne normale varie donc de 0 mgr.616 à 0 mgr. 952.

Trois observations dans des états pathologiques ont donné les résultats suivants :

Obs. I. — Malade atteint de Chloro-anémie grave.

NUMÉRO de l'Expérience	DATE du jour où fut prise l'urine	QUANTITÉ d'urine émise en 24 heures	SOLUTION d'hyposulfite de soude employée pour le titrage	FER contenu dans l'urine
1	18 décemb.	1600 cc	8,9 cc	4 milligr. 984
2	2 janvier	1620 cc	8,1 cc	4 » 486

La quantité de fer éliminé était donc de beaucoup *supérieure* à la normale.

Obs. II. — Malade atteinte de purpura hémorragique.

Un seul essai fut pratiqué et donna 0 *milligr. 448* de fer pour 1250 c.c. d'urine émise dans les 24 heures (soit un taux de fer de beaucoup *inférieur* à la normale). A noter, en outre, que l'examen du sang montra des globules rouges peu nombreux (1.600.000) et les globules blancs augmentés (8620) ; l'hémoglobine = 13.

Obs. III. — Jeune fille légèrement chloratique.

NUMÉRO de l'Expérience	DATE du jour où fut prise l'urine	QUANTITÉ d'urine émise en 24 heures	SOLUTION d'hyposulfite de soude employée pour le titrage	FER contenu dans l'urine
1	1er février	950 cc	4,9 cc	2 milligr. 744
2	5 »	780 cc	3,8 cc	2 » 128

Soit un taux de beaucoup *supérieur* à la normale.

De ces observations on ne saurait assurément tirer des conclusions définitives ; mais il est possible de dire, au point de vue clinique, que l'élimination du fer urinaire étant en augmentation dans les cas d'anémie pernicieuse, chloro-anémie et autre smaladies du sang, tandis qu'elle est en diminution dans les maladies hémorragipares, le dosage de cet élément peut être d'une grande utilité pour le médecin.

Néanmoins, il apparait souhaitable que des recherches plus étendues soient continuées en ce sens, en adoptant, comme méthode de dosage, soit le procédé d'Albert Neumann, soit celui de Madame Ines Fini (1), lequel nous paraît avoir l'avantage de la simplicité. Les résultats ne sauraient manquer d'en être profitables à l'urologie. Peut–être même cette recherche du fer dans les urines pourrait-elle fournir, en certains cas, nous le répétons, d'utiles renseignements au médecin pour la conduite thérapeutique à suivre.

(1) Doctoresse Ines Fini. — *La Tribune Médicale*, sept. 1912.

MODE D'ACTION DE L'IODURE DE FER

L'iodure de fer représente, en quelque sorte, une médication double, agissant à la fois par son *fer* et par son *iode*. Les effets, tant physiologiques que thérapeutiques de ces deux éléments se surajoutent, se complètent, s'amplifient même, assurant ainsi au produit des propriétés globales manifestement actives. Mais il n'en est pas moins vrai qu'au strict point de vue de leur mécanisme d'action, le fer et l'iode ont chacun leur domaine électif et leurs affinités particulières ; d'où l'utilité de les étudier séparément.

A. — L'Elément Fer

Dujardin-Beaumetz (1) a dit que « le fer joue un rôle encore plus important dans l'économie que dans la vie extérieure, si nombreuses que soient ses applications ». De fait, c'est un des éléments indispensables à l'organisme qui, normalement, pour un sujet de taille moyenne, en contient 3 grammes 50, résidant presque intégralement dans les globules rouges du sang. Il contri-

(1) Dujardin-Beaumetz. — Leçons de clinique thérapeutique, t. I.

bue à en former la matière colorante par sa combinaison chimique avec une substance albuminoïde, combinaison connue sous le nom d'*hémoglobine*, laquelle, d'après Preyer, aurait pour formule $C^{600}\ H^{960}\ Az^{154}\ Fe\ S^{3}\ O^{179}$.

Le rôle capital dévolu à l'hémoglobine est de fixer l'oxygène introduit par la respiration, et peut-être, ajoute Manquat, de développer ses propriétés oxydantes. « 100 grammes d'hémoglobine fixent environ 160 centimètres cubes d'oxygène, par le passage, croit-on, d'un sous-oxyde de fer à l'état d'oxyde. Un atome de fer fixe deux atomes d'oxygène. L'hémoglobine oxygénée ou *oxyhémoglobine* se transforme dans les capillaires en hémoglobine réduite, qui existe surtout dans les globules rouges du sang veineux ; cette modification se ferait par le retour de l'oxyde formé à l'état de sous-oxyde » (1).

Ajoutons, d'après Quinquaud, que le degré de saturation du sang par l'oxygène serait exactement proportionnel à la quantité d'hémoglobine et par conséquent de fer qu'il contient.

Si, à l'état normal, le fer journellement éliminé

(1) Manquat. — *Loc. cit.*, t. I, p. 875.

est remplacé par celui des aliments, il advient, dans certains états pathologiques, que ces apports de fer alimentaire sont insuffisants : dès lors, sitôt que l'organisme présente un déficit en fer, on voit le taux de l'hémoglobine s'abaisser, les hématies s'altérer ou diminuer en nombre, le sang s'appauvrir.

Pour en assurer la régénération anatomique et fonctionnelle, il était d'une élémentaire logique de faire appel à la Thérapeutique ferrugineuse. Elle fut appliquée empiriquement d'abord, ainsi que nous l'avons vu dans notre premier chapitre, puis eut la consécration des preuves expérimentales et des faits cliniques. Elle se trouve aujourd'hui bien précisée dans son mécanisme intime comme dans ses raisons d'être.

Très complexe, ainsi qu'il résulte des travaux modernes, est le rôle thérapeutique du fer. D'une part, il se porte directement sur les globules rouges en circulation, et, une fois parvenu dans le sang, exerce sur ces globules une action de présence, comme une action dynamique (Soulier)(1) ; en même temps, il se comporte comme

(1) Soulier. — Traité de thérap., Paris, 1892.

« Matériel de reconstitution » (Manquat) et relève le taux de la valeur globulaire. D'autre part, il agit sur les organes formateurs du sang, en particulier sur la moelle osseuse, dont il réveille, stimule, suractive la fonction (Gilbert) (1).

M. le Professeur Hayem, dans ses importantes études sur les Maladies du Sang (2), a bien défini les phases de cette rénovation cellulaire. Sous l'influence de la Médication ferrugineuse, dit-il en substance, le processus hématopoïétique reçoit une impulsion favorable autant qu'énergique. Tout d'abord, les hématoblastes et les petits globules rouges de nouvelle formation augmentent de nombre dans des proportions fort élevées. Les globules rouges fendillés et les globules rouges géants, qui sont des formes de souffrance, ne tardent pas à disparaître. La valeur globulaire diminue les premiers jours (à cause de la proportion de petits globules); mais, quand le traitement est longtemps continué, ce qui est absolument nécessaire, la valeur globulaire augmente de nouveau progressivement, jusqu'à revenir à l'état normal, ce qui indique que la proportion

(1) Gilbert. — La Médication ferrugineuse, *Bull. méd.*, 1902, p. 973-978.

(2) Pr Hayem. — Leçons de thérap., t. II.

d'hémoglobine contenue dans chaque globule a repris son chiffre habituel.

En somme, ce processus de rénovation du sang comprend deux phases bien distinctes : dans la première il y a multiplication des hématies, et cela par suite de l'action directe du fer sur la moelle osseuse et les organes formateurs du sang ; dans la deuxième, dite phase de perfectionnement, les globules se régularisent et acquièrent une plus grande richesse en hémoglobine (Hayem).

Il convient de faire également état des données nouvelles qu'a fournies l'étude de l'isotonie du sang et de la résistance globulaire, celle-ci relevant de trois facteurs : pression osmotique de la solution intraglobulaire, pourcentage en volume de cette solution, et résistance du protoplasma (Hamburger). Notons que le fer fait rapidement accroître cette résistance des globules rouges, particulièrement amoindrie dans la chlorose, et que, grâce à sa présence, le stroma protoplasmique retient son hémoglobine, en même temps que sont réparées les destructions globulaires.

Il est enfin une donnée essentielle que M. le Professeur Hayem a bien mise en valeur : c'est

que la médication ferrugineuse est la seule permettant d'obtenir la réparation complète du sang, avec ses deux phases de multiplication et de perfectionnement des hématies. « Tous les traitements qui ont été proposés pour remplacer le fer, écrit-il, c'est-à-dire l'arsenic, les toniques, les eaux minérales, les inhalations d'oxygène, etc., déterminent tous, plus ou moins rapidement, les modifications qui caractérisent la première phase de la réparation sanguine. Mais, presque invariablement, sauf dans les cas de chlorose légère avec anémie du premier degré, ces moyens thérapeutiques sont incapables de provoquer le retour complet du sang à l'état physiologique. D'après mes observations, seul le fer a permis d'obtenir ce résultat et, par conséquent, on peut dire que la seconde phase de la rénovation du sang caractérise, d'une manière plus spéciale l'action propre du fer. »

Pour réparer les altérations quantitatives ou qualitatives des globules rouges, le fer se trouve donc exercer un rôle véritablement spécifique. « Son action est si nette, si mathématique, déclare M. Malassez, qu'elle peut se démontrer par les analyses répétées du sang des malades soumis

au traitement ». M. le Professeur CHAUFFARD estime pareillement que « la guérison d'une chlorose, régulièrement traitée par les ferrugineux, a la valeur d'une expérience de laboratoire ».

Les travaux de BÉRAL (1), de COSTES (2), de GELHORN (3), de BENEDICT (4), de FANKHAUSER (5) de HEIM (6), de JOLLY (7), de PATEIN (8), de SOUBEIRAN (9), etc., sont à citer comme importantes contributions à l'étude de la médication martiale. Il n'en est pas moins vrai que ces citations pourraient être très abondamment multipliées.

Bien qu'à l'heure actuelle l'*opothérapie hématique* si bien étudiée par M. le Professeur agrégé CARNOT (10) ait conquis une place importante dans

(1) BERAL. — Observations sur l'emploi des prép. de fer en médecine, Paris, 1840.

(2) COSTES. — Etude comp. de l'action thérap. des diverses préparations de fer, Bordeaux, 1852.

(3) GELHORN. — A contribution to the therapeutics of iron, Berlin, 1897.

(4) BENEDICT. — The therapy of iron, *Therap. Gaz*, 1899, 3e s., 10-15.

(5) FANKHAUSER. — The problem of iron medication, *Amer. Med. and Sc. Bull.*, 1895, p. 237-276.

(6) HEIM. — Zur moderner Eisentherapie, *Deutsch. Aerzte Zeit.*, 1902, 217-221.

(7) JOLLY. — La Médication ferrugineuse. — *Bulletins et Mémoires de la Société de Médec. pratique*, 1888, p. 305-314.

(8) PATEIN. — De la Médication martiale. — *Nouveaux remèdes*, Paris, 1897, 422-433.

(9) SOUBEIRAN. — Sur les Médications ferrugineuses. — *Bull. général de thérap.*, 1885, p. 303-311.

(10) CARNOT. — Comptes rendus du Congrès international de médecine, Paris, 1912.

le traitement des maladies du sang, la thérapeutique ferrugineuse n'en conserve pas moins sa suprématie : c'est ainsi que dans les plus récents Congrès, notamment au Congrès de l'Association internationale de pédiâtrie, où la question des anémies infantiles fut l'objet de nombreux rapports et communications, les auteurs ont été unanimes à considérer le fer comme la base rationnelle du traitement. A ce propos, citons ici les études tout à fait récentes de MM. le Dr Barbier et Albert Faret, à propos du sevrage des nouveaux-nés, rapportés dans le Journal « *La Nature* » (1) par M. le Dr A. Cartaz. « Parmi les substances que le lait fournit à l'alimentation de l'enfant et à l'accroissement de ses forces, dit-il, il en est une qu'il ne contient qu'en très minime quantité : c'est le fer. Au moment de la naissance, le foie du nouveau-né contient une réserve très importante de ce métal ; mais cette réserve s'épuise peu à peu à mesure que le bébé avance en âge ; elle décroît même très vite s'il est atteint de quelque maladie grave. Toutes les maladies infectieuses, d'après M. Barbier, accidentelles ou congénitales, sont capables par des mécanismes

(2) Journal *La Nature*, n° 2.059, 9 novembre 1912.

divers, d'augmenter les déchets de fer et de diminuer la période de tolérance habituelle vis-à-vis de l'alimentation lactée exclusive et cela d'autant, plus que les enfants seront déjà des héréditaires appauvris en fer »..... « L'époque du sevrage, ajoute-t-il, doit varier avec chaque enfant, parce qu'elle doit dépendre de la réserve plus ou moins grande de fer hépatique qui doit exister chez lui. »

B. — L'Élément Iode

Si le fer exerce une action élective sur les globules rouges ou hématies, l'iode porte tout son effort sur les globules blancs ou leucocytes : telle est la notion capitale, mise en lumière par MM. Marcel Labbé et Lortat-Jacob dans leurs importants travaux (1).

Le rôle des leucocytes, demeuré longtemps insoupçonné, s'est singulièrement éclairé depuis les découvertes et les théories de Metchnikoff sur la phagocytose. On sait aujourd'hui que ces éléments, qui se comportent comme des parasites vivant en symbiose, qui jouissent d'une indépendance complète, qui sans cesse évoluent, se

(1) M. Labbé et Lortat-Jacob. — Soc. de biologie, 1900.

transforment et se multiplient, ont pour rôle essentiel de défendre l'organisme contre toute attaque, et que de leur nombre dépend une immunisation plus ou moins durable. Or, c'est la caractéristique de la médication iodée de provoquer l'augmentation des globules blancs, de stimuler ainsi la lutte phagocytaire et, partant, d'exercer une action spécifique sur l'infection elle-même.

La première question qu'a résolue M. Lortat-Jacob est celle de l'absorption de l'iode et de composés iodés. De ses expériences, il conclut que ce sont bien les leucocytes qui assurent cette absorption ; il s'agit là, non d'un phénomène banal de dissolution, de teinture des leucocytes par le métalloïde, mais d'une véritable digestion opérée par le protoplasma de certains globules blancs déterminés, à l'exclusion des autres.

Puis, étudiant les réactions leucocytaires provoquées par les solutions iodées dans les séreuses et le sang, l'auteur établit qu'en ce dernier milieu il existe une altération précoce des polynucléaires, si l'on injecte des doses massives ; à des doses moyennes, on assiste à une mononucléose vraie ou persistante.

Mais le point le plus intéressant qu'il ait fixé, c'est que l'action pour ainsi dire élective de l'iode est le réveil de l'activité lymphoïde et que, par cela même, elle préside à tout le mécanisme de la défense organique.

« L'iode, écrit-il, agit en exagérant l'activité du tissu lymphoïde qui fabrique des macrophages, dont le rôle intervient, à une période tardive des affections, pour débarrasser l'organisme des déchets cellulaires ou microbiens produits par les infections ou les intoxications, et l'on se rend compte comment l'iode, agent de mononucléose, doit être employé de façon différente des médicaments qui, au contraire, produisent une diapédèse polynucléaire. Tandis que ceux-ci rempliront les indications de la phase active et précoce de l'infection, qu'ils seront les premiers agents de la lutte, ceux-là interviendront à la période tardive et pourront avec avantage succéder aux premiers, qui auront aidé les processus naturels de l'organisme par la provocation de la polyméléose et de la mononucléose. »

Bref, le rôle des composés iodés est de puissamment accroître l'activité du tissu lymphoïde et de provoquer ainsi une réaction mononucléaire,

réaction de défense vis-à-vis des toxi-injections. M. Lortat-Jacob entrevoit même, pour l'iode, un rôle plus général : de récentes recherches ont montré que les maladies qui confèrent presque à coup sûr l'immunité ont pour caractère commun de présenter de la mononucléose, et on peut admettre qu'il y a un lien entre les fonctions de la mononucléose et la production de l'immunité. Aussi est-il logique de penser que l'iode, par ses réactions dans les sérums, le sang, et par son action excitatrice des fonctions lymphoïdes, peut constituer un véritable agent d'immunisation.

D'autre part, Muller et Inada, assistants de Romberg (1), ont montré que l'iode et les iodures modifient les qualités physiques du sang et, plus particulièrement, en diminuent la viscosité. Cette diminution marche de pair avec une augmentation de la vitesse de circulation dans les capillaires. Il est évident, en effet, qu'un liquide circulera d'autant mieux dans des tubes étroits qu'il sera moins visqueux. De cette action mécanique on tire utilement parti dans bon nombre de syndromes morbides.

On connaît, en outre, la très grande diffusibi-

(1) Romme. — *Presse médicale*, 4 janvier 1905.

lité des iodures, grâce à laquelle ils excitent la transsudation de la partie liquide du sang dans les espaces lymphatiques et amènent ainsi de l'hypotension. « L'hydrémie qui en résulte, écrit le Dr Noé (1), a pour effet d'activer la circulation dans les tissus même les plus torpides et d'entraîner les résidus de leur nutrition. Il se produit ainsi : 1° un véritable drainage ; 2° une action dissolvante, résolutive et fondante. La gêne qui résulte de l'encombrement par les reliquats tissulaires et par les exsudations pathologiques disparaît sous cette influence, que l'on doit par conséquent considérer comme *dépuratrice.* »

Cette action dépuratrice, grâce à laquelle le terrain se modifie et s'améliore, l'iodure de fer se trouve l'exercer à un haut degré. On le voit stimuler les combustions organiques, remédier aux viciations nutritives, accroître la vitalité générale, tous caractères qui en expliquent et en justifient les applications thérapeutiques nombreuses autant que bienfaisantes.

(1) J. Noé. — La médication iodique et iodurée, Paris 1908.

EMPLOIS THERAPEUTIQUES DE L'IODURE DE FER.

La *chlorose* et l'*anémie* constituent, comme pour tous les ferrugineux, une des indications primordiales de l'iodure de fer.

M. le Professeur Hayem définit la chlorose une « anémie ayant pour origine un excès de déglobulisation sur la formation des globules rouges » ; c'est une maladie de l'appareil hématopoïétique. L'anémie, qui est un de ses traits essentiels, est d'une intensité variable ; elle est constituée à la fois par une diminution du nombre des globules rouges et par un défaut d'hémoglobine dans les hématies. L'examen hématologique montre que les éléments du sang sont déformés sans perte de la biconcavité, qu'ils sont décolorés et que leur volume est inégal.

Or, nous avons précédemment exposé les diverses modifications heureuses que subit le sang des chlorotiques sous l'influence du traitement ferrugineux. « Le fer, dit M. le Professeur Hayem (1), est le médicament par excellence, en

(1) Hayem. — Du sang et de ses altérations anatomiques, Paris, 1889.

quelque sorte spécifique de la chlorose ; quand on a échoué, c'est qu'on s'est adressé à une préparation qui ne convenait pas. » De fait, le mode d'administration du fer revêt une très grande importance. « La pratique de Trousseau et Pidoux, qui conseillaient de commencer le traitement par des préparations métalliques, a produit de fréquents insuccès, écrit Manquat. Il faut évidemment que le fer soit absorbé et assimilé; pour cela il faut le prescrire sous une forme *soluble*, ou facilement solubilisable par le suc gastrique. Les *protosels* sont ceux qui donnent les meilleurs résultats. » L'iodure de fer se trouve donc satisfaire excellemment à ces conditions.

Notons à propos des bienfaits de cette thérapeutique dans l'anémie et la Chloro-anémie, les travaux de Calloud (1), d'Angle (2), d'Aborti (3), de Bartoletti (4), d'Hofmann (5), etc. etc.

(1) Calloud. — Mémoire sur l'iodure de fer. *Journ. de Pharm. et de Chim.* de Paris, 1846, p. 357-362.

(2) Angle. — Iron in anemia. *West. Med. Rev.* Lincoln. Neb. 1895, p. 373.

(3) Aborti. — Ferro cura delle anemia. — Congrès de méd. interne, Rome, 1899, 8, 96-100.

(4) Bartoletti. — Il ferro nell' organismo, *Riforma med.*, 1902, p. 4, 8, 14, 26, 40, 50 et 62.

(5) Hofmann. — Die Rolle des Eissens bei der Blutbildung, *Munch med. Woch*, 1899, p. 949.

C'est également un des sels de fer les plus recommandables dans le traitement des diverses *anémies symptômatiques*, soit qu'elles proviennent de maladies hémorragiques (purpura, scorbut hémophilie), soit qu'elles traduisent une intoxication (oxyde de carbone, hydrogène sulfuré, phosphore) ou une cachexie (cachexie cancéreuse, cachexie d'origine palustre, etc). Outre que l'iodure de fer remédie à l'altération globulaire qualitative qui est de règle dans toutes les anémies chroniques, il exerce, par son élément iode, une stimulation directe sur les organes lymphoïdes, réveille les énergies latentes, stimule la phogocytose. Grâce aux réactions ainsi provoquées, il constitue un auxiliaire précieux que l'organisme pourra utiliser pour se décharger des reliquats de sa lutte contre l'infection : d'où son légitime emploi au cours des *Convalescences*.

On a longtemps soutenu qu'il y avait antagonisme entre le fer et la *tuberculose*. « Chez les tuberculeux, a-t-on dit, le fer fait galoper la maladie au lieu de l'enrayer. » Mais la Société médicale des hôpitaux, dans une discussion mémora-

ble (1), a fait justice de cette croyance pessimiste autant qu'illégitime. « Si le repos, l'hygiène et une bonne alimentation doivent être la base du traitement de la tuberculose, dit M. Marcel Labbé, j'ai constaté qu'après la première amélioration produite par cette thérapeutique, le sang est souvent loin d'être réparé et qu'il est nécessaire, pour activer et achever la réparation hématique, d'administrer le fer soit par la bouche, soit en injections sous-cutanées. » C'est aussi l'opinion soutenue par MM. Hirtz, Moutard-Martin et bien d'autres. Or, l'iodure de fer, médication à la fois ferrugineuse et iodée, a sur les autres préparations l'avantage de réparer les lésions morphologiques du sang, tout en activant la phagocytose et en renforçant la défense organique.

Mais c'est surtout dans le *lymphatisme*, dans la *scrofule*, dans les *inflammations ganglionaires chroniques* que, de l'avis de tous les praticiens, il constitue la médication de choix. Les travaux précédemment mentionnés de M. Lortat-Jacob justifient aujourd'hui sa réputation populaire comme « dépurateur du sang ». Il agit di-

(1) *Société médicale des hôpitaux*, 21 octobre, 1904.

rectement sur les organes lymphoïdes, chargés de la défense locale de l'économie (F. Besançon) : il en suractive la fonction, provoque une abondante mononucléose, modifie le terrain. Les individus lymphatiques, scrofuleux, rachitiques, tous ceux dont la résistance est amoindrie et la nutrition défaillante retirent ainsi de son emploi de bienfaisants effets (1).

L'iodure de fer a été également préconisé, à titre d'adjuvant, dans le traitement de la *syphilis*. Rappelons à ce propos, entre autres, l'opinion de Gubler déclarant que « l'iodure ferreux a une grande utilité par l'action résolutive de l'iode et qu'on l'utilisera avec avantage tant chez les scrofuleux que chez les syphilitiques. » De son côté, M. le Professeur Fournier a donné ce conseil dans ses Leçons cliniques : « Ne croyez pas avoir tout fait quand vous aurez prescrit aux syphilitiques du mercure et de l'iodure. Vous aurez souvent à leur prescrire les divers agents de la Médication tonique et reconstituante, à savoir, en premier lieu, le fer. Ces agents sont, en bien des cas, les auxiliaires indispensables

(1) Lortat-Jacob. — Thèse de Médecine, Paris 1903.

de la Médication spécifique et contribuent autant qu'elle au succès définitif que poursuivent nos efforts.(1)» Notons que, grâce à son iode, l'iodure de fer constitue un succédané de l'iodure de potassium, sans cependant en avoir les inconvénients et sans en partager la toxicité.

Dans la *neurasthénie*, maints auteurs ont signalé ses excellents effets. Au reste chlorose et neurasthénie sont deux états morbides qui, par leurs causes et leurs symptômes présentent de nombreux points de contact: même cortège de troubles dyspeptiques, même rôle dévolu à l'intoxication, même nutrition défectueuse.

Dans le *saturnisme*, l'élimination d'une forte proportion de fer par la peau, mise en lumière par Dumoulin, Lavraud, Oddo et Silbert, conduit à administrer *larga manu* les préparations martiales. Le protoiodure, qui agira en même temps comme iodure, est tout particulièrement indiqué (Manquat) (2).

Bon nombre d'états morbides bénéficient encore de son emploi, telle la *leucorrhée*, dont la guérison

(1) A. Fournier. — Leçons chimiques, t. I.
(2) Manquat. — *Loc. cit.* t. I.

survient en même temps que le sang se régénère, tel le *diabète* où LECORCHÉ le déclare indispensable.

Trés vaste, par conséquent, est le champ de ses indications. A coup sûr, c'est, de tous les agents de la médication dépurative et reconstituante, l'un des plus actifs, des plus rationnels et des plus bienfaisants.

POSOLOGIE

Aucune mention ne figure au Codex relativement aux doses du sirop d'iodure de fer : c'est assurément une lacune qu'il serait important de combler.

La dernière édition de la Pharmacopée espagnole (1905), dont le sirop d'iodure de fer titre 5 °/₀, spécifie, comme dose : de un à deux grammes.

La Pharmacopée des Etats-Unis, qui a adopté le même type de titrage, indique: 1 centimètre cube.

Enfin la Pharmacopée britannique, dont le sirop d'iodure de fer titre 10 °/₀, indique 1/2 à 1 Fluid-Drachme (environ 2 à 3.5 centimètres cubes).

A noter que la dose spécifiée en ce dernier cas se trouve être plus du double de celle adoptée par les autres Pharmacopées, bien que le sirop soit deux fois plus fort.

Le sirop d'iodure de fer du Codex titrant seulement 0.50 °/₀, il nous paraît rationnel de lui fixer, comme posologie, la dose moyenne de 10 à 20 grammes.

CONCLUSIONS

« Tout travail dans le domaine de la Chimie médicale qui est sans profit pour la pharmacie est incomplet, » a dit Marc de Toledo. C'est un reproche que nous nous sommes efforcé de ne point mériter, en orientant nos recherches dans un sens surtout pratique. Les déductions qui logiquement en découlent, au triple point de vue chimique, pharmacologique et thérapeutique, peuvent être ainsi résumées :

1° au point de vue chimique :

Nous ne saurions trop insister sur les raisons d'ordre chimique qui président au changement de coloration du sirop d'iodure de fer et à l'intensité plus ou moins grande que revêt ladite coloration.

Cette modification d'aspect se produit sous l'influence de l'oxygène de l'air. Elle est, en outre, favorisée par l'*acidité* légère du milieu. Enfin les variations de teinte sont dues à une série de réactions qui se succèdent et se décomposent de la manière suivante :

A. = Sous l'influence de l'Oxygène = mise en liberté d'iode et d'oxyde de fer. — Coloration.

B. = Immédiatement et simultanément, sous l'influence combinée des rayons lumineux, de la chaleur et aussi de l'oxygène = formation d'acide iohydrique aux dépens de l'iode.

C. = Intervention du saccharose par l'acide iohydrique = d'où formation de sucre interverti réducteur agissant sur l'oxyde de fer et le réduisant avec mise en liberté du fer.

D. = Réaction de l'iode libre sur le fer également mis en liberté, pour, grâce au sucre réducteur, reconstituer l'iodure ferreux.

Il y a donc formation constante de sucre interverti, d'où cette conséquence que, pour obtenir un produit de bonne conservation, il apparaît nécessaire de *substituer directement au sucre de canne du glucose* si éminemment réducteur.

2° AU POINT DE VUE THÉRAPEUTIQUE :

L'*addition* au sirop d'iodure de fer *d'un corps chimique quelconque* (acides tartrique, citrique, hypophosphorique, etc.) comme préventif ou préservatif de l'altération de l'iodure de fer, *est à rejeter*, parce qu'elle change sa nature et le préserve trop bien : l'instabilité de l'iodure ferreux chimiquement pur est précisément le gage de sa haute valeur thérapeutique. Grâce à elle, sa

dissociation au sein de l'organisme est certaine, et conséquemment son absorption et son assimilation. Or, le médecin doit pouvoir compter sur cette décomposition intra-organique de l'iodure de fer, sans laquelle le malade ne pourrait retirer de la médication tous les avantages et tous les profits espérés.

3° AU POINT DE VUE PHARMACOLOGIQUE :

A. — Le *fil de fer*, dit N° 35, ayant un diamètre d'environ un millimètre, doit être inscrit au Codex, concurremment avec les *pointes de Paris*, car il n'est qu'exceptionnellement impur.

Ce sont là les deux formes de fer convenant le mieux à la préparation de l'iodure ferreux : la réaction qu'elles donnent avec l'iode est, en effet, beaucoup moins violente que celle observée avec la limaille de fer ou le fer réduit. Leur manipulation est, par cela même, plus facile.

B. — Le *Glucose* doit être inscrit au Codex, avec indication des réactions nécessaires pour en reconnaître la pureté, de même qu'un *Sirop de Glucose* destiné à préparer tous les sirops où

l'action réductive du sucre constituera un avantage, et, en particulier, le sirop d'iodure ferreux d'après la formule ci-après :

SIROP DE GLUCOSE

Syrupus Glucosi

R/ Glucose liquide purifié du commerce... 1 partie en poids
Sirop simple prépare à l'eau distillée... 2 parties en poids
Mêlez, en faisant chauffer légèrement.

C. — Nous demandons que le Codex et, d'une façon générale, que toutes les Pharmacopées, régularisent le *titre du Sirop d'iodure de fer à 5 %*, conformément au vœu émis par la Conférence internationale de Bruxelles. A la variabilité des titrages doit faire place leur unification, et le mouvement qui s'est dessiné en ce sens dans divers pays, doit rationnellement se généraliser.

Au surplus, le Codex, à l'exemple de la conduite adoptée par la Pharmacopée du Danemark, pourra mentionner également une formule pour un sirop dit « *faible* » ou *mitigé* », désignant par le qualificatif « *fort* » le premier sirop.

En conséquence, nous proposons les formules

suivantes, que nous souhaitons de voir adoptées par la Commission du Codex : elles sont la résultante de nos nombreux essais personnels et donnant des *produits irréprochables* à tous égards :

I.— SIROP D'IODURE DE FER FORT

SIROP D'IODURE FERREUX FORT

Syrupus ferri iodati fortior

R/ Fil de fer coupé (ou pointes de Paris).. 25 grammes
Iode sublimé ..... 41 —
Eau distillée ..... Q. S.
Sirop de Glucose ..... 880 grammes

F. S. A. 1.000 gram. de produit, renferment 5 % d'iodure ferreux.

II. — SIROP D'IODURE DE FER FAIBLE

SIROP D'IODURE FERREUX FAIBLE

Syrupus ferri iodati tennior

R/ Sirop d'iodure de fer fort..... 1 partie en poids
Sirop de Glucose..... 7 parties en poids
Sirop de Fleurs d'oranger..... 2 parties en poids

Mêlez.

20 grammes de ce sirop contiennent 10 centigrammes d'iodure ferreux.

4° AU POINT DE VUE UROLOGIQUE :

Bien qu'en dehors de notre domaine, nous avons cru devoir insister incidemment, à propos de l'élimination du fer, sur l'importance que semble présenter pratiquement la recherche du fer urinaire.

Ainsi que nous l'avons dit, il apparaît souhaitable que des études plus approfondies soient continuées à ce sujet, en adoptant, comme méthode de dosage, celles très précises de NEUMANN et de Mme INES FINI. Les résultats ne sauraient manquer d'en être profitables au point de vue urologique.

5° AU POINT DE VUE PROFESSIONNEL :

A. — Nous demandons que, dans la prochaine édition du Codex, soit indiqué un procédé de titrage du sirop simple, tel celui à la liqueur de Fehling, de manière à permettre à tout pharmacien d'établir ce titrage sans l'obligation de recourir au polarimètre.

B. — Nous demandons également l'inscription au Codex de la dose des médicaments, ainsi que cela existe dans plusieurs Pharmacopées étrangères (Angleterre, Espagne, Etats-Unis, etc.), et, dans le cas particulier qui nous intéresse plus particulièrement, celle des doses des sirops d'iodure de fer.

Vu, bon à imprimer :
Montpellier, le 5 mars 1913,
Le Président de la Thèse,
F. JADIN

Vu :
Montpellier, le 6 mars 1913,
Le Directeur de l'Ecole,
G. MASSOT

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 7-3-13,
Le Recteur,
Ant. BENOIT

BIBLIOGRAPHIE

Aborti. — Ferro cura delle anemia. — Congrès de méd. interne, Rome 1899, 8, 96-100.

Aetius. — Tetralibri 1ma Sermo secundos, CXIII. Editio Cornarii, 1549.

Albucasis. — De Chirurgia, Oxford, 1778.

Alcock (f.h.). — Bull. de la Soc. de pharmacie, 1900, n° 5.

— Chemist and Druggist, 1903, t. I, p. 491.

— Pharmacentical Journal, 1903, t. I, p. 449.

— Chemist and Druggist, 1909, t. I, p. 415, 425.

Alexandre de Tralle. — De arte medica, Libri XII. — Lib. VII, cap. I, de Hemoptœ.

Angelot. — Arch. gen. de médecine, t. XII.

Angle. — Iron in anemia. *West. med. Rev.* Lincoln, Neb. 1895, p. 373.

Annales de Pharmacie, 1895, n° 4.

Apollodore. — Bibliotheca recens, sive de deorum origine, L. II.

Apotheke Zeitung, 1892, 341.

Archives générales de médecine, t. IV.

Arnault de Villeneuve. — Opera omnia cum annotat. Nicolaï Tamelli, 1585.

Arthus. — Pharmacentical Formulary.

Astruc (A). — Sur l'emploi de l'eau distillée en pharmacie, *Rep. de Pharm.* Juillet 1903.

— Medicaments chimiques à base d'arsenic. Thèse d'agrégation, Montpellier, p. 91.

Astruc et Robert. — Bull. de Pharm. du Sud-Est, 1903, p. 609 et Bull. Sc. Pharm. 1903, t. 9, p. 98

Aubrun. — Refl. et obs. s. l'emploi de l'Iod. de potassium, dans le trait. de l'arthr. rhum. aigu, *Gaz medic. de Paris*, 1849, p. 791.

Austin. — On the absorption of Iron. *Boston med. and Sc. Journ.* 1899, 201-205.

Avicenne. — Liber canonis, Lib. II, cap. 237 et 351.

Barbier (Dr). — (per Dr A. Cartaz) «*La Nature*» n° 2059, 9 nov. 1912.

Balsorn. — Pharmac. Zeit., 1893, p. 339.

Bartoletti. — Il ferro nell'organismo, *Reforma med,* 1902, p. 4, 8, 14, 26, 40, 50 et 62.

Base. — Journal der Pharm. Elsass. et Loth. 1904, 89.

Baster. — Opuscula subseciva, t. 2, p. 121.

Baumann. — Zeitschroft f. phys. chem., 1896, p. 319-330 et Munch. med. woch., 1896, 309.

Beck. — Pharm. Zeitung, 1892 p. 177.

Benedict. — The therapy of iron, *Therap. Gaz.*, 1899, 3e S. 10-15.

Beral. — Obs. sur l'emploi des prep. de fer en médecine, Paris, 1840.

Bernard Claude. — Leçons sur les phénomènes de la vie, Paris, 1877.

Bernick. — Pharm. Zeitung, 1892, p. 373.

Berthelot. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1892.

Bielfeld. — Beiträge zur Chem. Physiol. und Pathol. (Braunschweiz), 40-5-6.

Biett. — Bull. de thérapeutique t. IV, 1831.

Boerhaave. — Libellus de materia medica, sectio 1250.

Boinet. — Union médicale, 1953.

— Rev. med. fr. et étrangère, 1854, p. 521.

— Gaz. heb. de med., 1855, p. 213.

— Union médicale, 1856, p. 290.

Bolhore. — Pharmacentische Zeitung, 1888, n° 28, p. 205.

Bolley. — Chemic. Gazette, 15 mars 1853, p. 118.

Bosc. — Journ. der Pharm. von Elsass. und Loth., 1904, 89.

Boudet. — *in* Traité de pharmacie de Soubeiran, 1853, p. 391

Boulard Léon. — Archives med. d'Angers, 20 octob. 1898.

— Journ. de Pharm. et de Chim. VI, t. 8, 1898, p. 528

Bourcet. — De l'iode dans l'organisme; ses origines, son rôle, son élimination, Thèse, Paris, 1900.

Bourcet. — Sur l'iode normal des organes. *Acad. des Sciences*, 1900, 392.

Bourquelot. — Journ. de Pharmacie et de Chimie, 1895, t. I, p. 170-175.

Brera. — Saggio climico sull'Iodio, Padoue, 1822, (Ricettario clinico, 3em ed.)

— Revue médicale, t. XI, p. 275.

— Arch. gen. de médecine, t. II, p. 430.

Buchner. — Repertorium für der Pharm. 1838 et 1839, p. 370-371.

Bullock. — *France médicale*, 1839.

Bunge. — Ueber die Eisentherapie, Wiesbaden, 1895.

— *Journal de diétique*, Décembre 1911.

Burin-Dubuisson. — *in* Officine, de Dorvault, 1893.

Buttin (L). — Schweizerische wochenschrift für Pharm. 1891, vol. 29, p. 170.

Cailletet. — Journ. de la Soc. des Sc. Méd. et Nat. de Bruxelles, 1862.

Caillot. — Annales de Chimie et de Physique, 1823, XIII, p. 135.

Calloud. — Mémoire sur l'iodure de fer. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, Paris, 1846, p. 357-362.

Carles. — Journ. de Pharmacie et de Chimie, 5e S., vol. 2, 1880, p. 249.

— Bulletin de la Soc. de Pharm. de Bordeaux, 1881-82, vol. 20, p. 112.

Carnot (Pr). — Comptes rendus du Congrès international de médecine, Paris 1912.

Castorani. — Bulletin de thérapeutique, 1868.

Celse. — Traité de la médecine, Lib. V.

Chatin. — De l'existence de l'iode dans l'air, dans les eaux, dans les plantes et les substances alimentaires ; *Comptes rendus Acad. des Sciences*, 1850-1851.

— *Ibid; Ann. de la Soc. Mét. de France*, 1859, p. 50-105.

— Le Cresson, sa culture et ses applic. médicales et alimentaires, Paris, 1866.

Codex, Editions 1866, 1884, 1908.

Cœlius Aurelianus. — De morbis acutis et chronicis, Lib. III, IV, VIII.

Coindet (Dr). — Nouv. rech. sur les effets de l'Iode. *Ann. de Ch. et de Phys.*, 1821, p. 252-266.

— Hulfeland's Journal, 1822, I.

Consolin Tamisier. — *Union pharmaceutique*, 1902, p. 290.

Costes. — Etude comp. de l'action thérap. des div. prep. de fer; Bordeaux, 1852.

Courtois. — Ann. de Chimie, T. LXXXVIII, p. 304.

Crampton et Tolman. — Journ. Amer. Chem. Society 30, 1908, p. 100.

Creuse. — Union pharmaceutique, 1874.

Davy. — Annales de physique, 1814, XLVIII, p. 35.

Debraye. — Journ. de Pharm. et de Chim. 1900, t. XI, p. 262.

Devergie. — Bull. de thérapeutique, t. 28, 1845, p. 443-444

Defresne. — Thèse de pharmacie, Paris 1870, p. 35-39.

Diocoride. — Traité de Matière médicale, Lib. V, ch. 53.

Dorvault. — L'Officine Paris, *Edit.* 1893 et suiv.

Dujardin-Beaumetz. — Leçons de Clinique thérapeutique, Paris 1883.

— Hygiène thérapeutique, Paris 1887.

Dunn (John A.). — Pharmac. Journ. 1909, t. I, p. 405,

Dupasquier. — Journ. de Pharm. et de Chim. 1841, 2e S. T. 27, p. 128-129.

Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris. — « Recueil des pièces », T. 25, n° 30714.

England (Jos.). — Amer. Journ. of Pharmacy, 1888, vol. 60, p. 547.

— Pharmaceutische Zeitung, n° 98 — 1888, p. 740.

Ettmuller. — Opera omnia, 1696.

Fankhauser — The problem of iron medication. *Amer. med. and Sc. Bull.* 1895, p. 273-276.

Farel (Albert). — (per Dr A. Cartaz) Journ. «*La Nature*» n° 2059, 9 nov. 1912.

Feliciangeli. — Considerazioni sui sali ferruginosi in rapporto alla farmacia e alla fisiologio; Castello, 1889.

Fischer. — Archiv. der Pharm. 1838, LXV, B. XV, R. 100

Fodéré. — Refl. pratiques sur les moyens propres à guérir le goître. *Journ. complem. du Dict. des Ss. méd*, 1823, p. 42.

Fougera (E). — Amer. Joun. of Pharm. 1860, vol. 32, p. 22 France médicale, 1839.

Frederking — Buchner's Repertorium für der Pharm. 1839, n° 65, p. 370, 371.

Friedburg. — The assimilation of iron by the organism. *Am. Med. and Sc. Bull.* 1895, p. 1230.

Fuchsius. — De Histiria Stirpium, Parisiis 1543, p. 229.

Furst. — Revue gynec., obst. et pediat., 1912, n° 47.

Galbrun. — Moniteur de la Pharmacie 1896, 549.

— Pharm. Zeit. 1896, 596.

Galien. — Des simples médicaments. Lib. I et IX.

Gallard. — Bulletin de thérapeutique, 1865.

Gand. — Comptes rendus, 1894, 119, p. 604.

Gautier (A). — Leçons de chimie biologique normale et pathologique, 1897.

— L'iode dans l'eau de mer, *C. R. Acad. des Sciences* t. 128, n° 18, 1er mai 1899.

— Examen de l'eau de mer puisée à différentes profondeurs, variations de ses composés iodés, *C. R. Acad. des Sciences*, t. 129, n° 9, 1899.

Gay-Lussac. — Annales de Physique, 1815, XLIX, p. 26.

Gelhorn. — A contribution to the therapeutics of iron — Berlin, 1897.

Gendrin. — Journ. géneral de Médecine, 1828.

Gil. — Etude physiol. sur les ferrugineux assimilables, Paris 1890.

Gilbert. — La médication ferrugineuse, *Bull. méd.*, 1902, p. 973-978.

Gley. — Présence de l'iode dans les glandules parathyroïdes *Acad. des Sciences* 1897, p. 312.

— *Ibid.* Presse médicale, 1898, n° 20.

Gregori. — New Remedies. Vol. 7, n° 4, p. 110.

Groot, J. de. — Pharmaceutisch weekblad voor Nederland, n° 20, 17 sept. 1882.

— *Ibid*, n° 48, 1er avril 1883.

Groves (Thos.). — Pharm. Journ. and Trausac. 3e S. 1868, p. 237.

Gruggi (G). — Bollet. Chemic. Farm., 1893, 580.
Grutzner (R.) — Archiv. d. Pharm. 1900, 159.
Guibourt et Planchon. — Hist. nat. des Drogues simples, Paris 1876.
Guibout. — Journ. gén. de médecine, T. 28.
Gubler. — Commentaires thérapeutiques du Codex.

Hammer (A.G.). — Pharmacist, 1876, p. 99.
— Pharm. Journ. and Trans., 3e S. 1882-83, vol. 13, p. 1078.
Hammond (N.B.). — Pharm. Journ. and Pharmacist, 1909, vol. 29, p. 389.
Hanzlich. — Die Gelfärbung von Syrupus Ferri Iodati, *Pharm. Zeitung*, 1892, n° 37.
Harvey (C.F.). — Chemist and Druggist, vol. LXXII, 1908 p. 905.
Haussmann (W).— American Journ. of Pharmacy, 1900, n° 5
— Journ. de Pharm. et de Chim., 1911, XIV; p. 450.
Hayem. — Leçons de thérapeutique 1887 et 1893, t. II, p. 278 et suiv.
— Du sang et de ses altérations anatoniques,Paris 1889
Heckel. — Histoire méd. et pharm. des princ. agents médicamenteux, 1874.
Heim. — Zur moderner Eisentherapie — *Deutsch. Aerzte Zeit.* 1902, 217-221.
Henzlik. — Die Gelfärbung von Syrupus ferri iodati ; *Pharm. Zeit.*, 1892, n° 37.
Hérissey. — Thèse d'agrégation, Paris 1909.
— Journ. de Pharm. et de Chim. 1909, t. 30, p. 454.
Hippocrate. — Œuvres complètes.
Hofmann. — Die rolle des Eissens bei der Blutbildung, *Munch. med. Woch*, 1899, p. 949.
Honig et Rosenfeld. — Ber Chem. Gesell. Berlin, 1877. 10, p. 871.
Horn (D.W.). — Amer. Journ. of Pharmacy 1910, T. 82; p. 151-161.
— Chemist and Druggist, 1910, (Sup. June 13th).
Horn (W.F.) — Proceedings Penna Pharm. Assoc., 1903, p. 112.

Hornscastle. — Bull. de thérapeutique, T. 59, 1860; p. 551-552.
Huntock. — Journ. of Pharmacy, S. IV, vol. 74, n° 9, p. 390.
Ines Fini (Dr). — Boll. delle scienze med. di Bologna, 1912, p. 257.
— Tribune médicale, septembre 1912.
Izard. — Bull. de la Soc. de pharm. du Sud-Ouest, 1883, vol. 7, p. 82.
Jacobi. — De fluore albo mulierum, Erfurt 1708.
Jacques. — Sur l'emploi thérapeutique des ferrugineux. Thèse Strasbourg, 1843.
Jandon (Dr Alois). — Pharmac. Post, 1881, T. 14, p. 458
Jeannel. — Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux, t. 9, 1868, p. 16-17.
Jeanson. — Archives générales de médecine, t. IV.
Jolly. — La médication ferrugineuse; *Bull. et Mém. de la Soc. de méd. pratique*, 1888, p. 305-314.
Journal de diétique. — Décembre 1911.
« der Pharm. von Elsass. und Loth., 1893, n° 8.
« général de médecine, Tomes CIV, CV, etc.
« «*La Nature*», n° 2059, 9 nov. 1912.
Judge (Pr). — Amer. Journ. of Pharm., vol. 48, n° 4, p.157
Kerner. — Ann. de Pharmac. 1839, XXXIX, p. 182-186 et XXX, p. 117.
Klobock. — Chemic. Gozette, 15 avril 1850.
Kopp. — *In* Officine de Dorvault, 1875. p. 564.
Korndorfer. — Apotheke Zeit. 1909, 24, p. 160.
Kremel (A.). — Pharmaceutische Post, 1889, vol. 22, p.195
Kuhn — Journ. der Pharm. von Elsass und Loth., 1894, 10.
Kumberg. — Cité par Yvon, Manuel clinique de l'analyse des urines, 1901, p. 208.
Labbé (Marcel). — Soc. medic. des hôpitaux, 1894.
Labbé et Lortat-Jacob. — Soc. de Biologie, 1900.
Lapicque (Dr).— Cité par Yvon, Manuel clin. de l'analyse des urines, 1901, p. 208.
Leclerc (H.). — Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1896.

Lémery. — Dictionnaire des drogues simples, 1715.
Levy. — Journ. der Pharm. von Elsass. und Loth. 1893, n° 8.
Linde (O.). — Pharmazeutische Centralhalle, 1889, vol. 30, p. 415.
Lipmann. — *Ber. Chem. Gesell*, Berlin, 26, p. 3057.
Lohmann. — Pharm. Zeit. 1893, p. 258.
Lortat-Jacob. — Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, 1899.
Lothian (John). — Chemist and Druggist, 1906, t. II, p. 972.
Lugol. — Practical remarks on the employments of Iodine, *Medic. Times*, 1846, T. XIV.
Lyon (W.) — Chemist and Druggist, 1894, p. 447.
— Pharmac. Journ. and Trans. 1900, t. II, p. 754.
Macadam — Pharmac. Journ. and. Trans. nov. 1854, p. 225
Manquat. — Traité de thérapeutique, Paris 1897.
Mansier. — Centre médical et pharmaceutique, 6e année, Oct. 1900, p. 85.
Maquenne. — Les sucres et principaux dérivés, Paris 1900, p. 656.
Marc de Toledo — Union pharmaceutique, 1899, p. 433-440
— Répertoire de pharmacie, 1899.
Marchand. — Note sur la présence de l'iode dans les eaux douces et les plantes terrestres : *Acad. des sciences*, 1850, p. 495.
Martenson. — Pharmac. Zeitschrift für Russl. 1893, I.
— Jahresbericht. 1892, p. 642.
Martin (Stanislas). — Bull. de thérapeutique, T. 63, 1862, p. 72.
Martz. — Le fer dans l'organisme, *Province médicale*, Lyon 1899, p. 39-41.
Mathioli. — Commentaires de Dioscoride, Traduction de Pinet, 1605.
Mead. — Monita et præcepta monita.
Meadoweroft (J.H.) — Pharm. Journ. 1909, vol. 2, p. 389
Meiner. — Chemic. Gazette, dec. 1876.
— Pharm. Journ. and Trans. vol. 7, n° 343, p. 595.
Mercatus. — Gynœc. Basil. 1586.
Meredith. — Chemist and Druggist, 1901, p. 138.

Mickolajezorck. — Pharm. Zeit. 1892, p. 264 et 354.
Motolcsy. — Pharm. Post, 1904, T. 37, p. 1, 2, 17-18.
Mulder. — Research on Bodies of Humus nature, *Liebig's Annalen* 36, 1840, p. 243.
Muller. — Schweiz Wochenschrift für Pharm. 1889, 16, p. 166.
Munay. — Apparatus Médicaminum, t. I, 1793.
Milyus (E.) — Pharmaceutische Zeitung, n° 30, 1888 p. 218
Mencki et Sieber. — Journ. für prat. Chem. n° 24, 1881, p. 498.

Noé (J.) — La médication iodique, Paris 1908.
Nothnagel et Rossbach. — Matière médicale et thérapeutique, p. 113.

Oberdoiffer (de Hamburg). — Journ. d. Pharmacy, Sept. 1840.
Oltmann. — Pharm. Centralh. J. 18, n° 47. 1877.
— Journ. de Pharm., de Chim., 4e S, vol. 24, p. 227.

Paré (Ambroise). — Œuvres complètes, Paris 1575.
Parker (R.H.) — Pharm. Journ. and Trans. 3e S., 1879-80 vol. 10, p. 850-854.
Parisel. — Bull. de thérapeutique, t. 66, 1864, p. 264-265.
Patein. — De la médication martiale, *Nouveaux remèdes*, Paris 1897, p. 422-433.
Pauli Æginetі. — Medici opera, Lugdini 1568.
Pelouse et Fremy. — Traité de Chimie générale, Paris 1854.
Pharmaceutische Post, 1887, p. 819.
Pharmaceutische Zeitung, 1892, p. 177.
Pharmaceutical Journal and Transactions, S. III, vol. 5, n° 249, p. 781.
Pharmacopées anciennes et étrangères.
Pierquin (Dr). — Journ. de Pharmacie, XVII, 678.
— Annales de Pharmacie, 1833, p. 358.
Piorry. — Du traitement iodé dans la pneumophymie — *Mon. des hôp. de Paris*, 1853, p. 234..
— *Ibid.* — Gazette des hôpitaux, 1861, p. 135.
Plevani (S.) — Journal de Pharmacie d'Anvers 1884, vol. 40, p. 428.
Poleck. — *In* Gorup Besanez, 1880, II. 246.

Procter (William). — Americ. Journ. of Pharm. vol. 10, avril 1840, p. 13.

Quériault — De l'interversion du saccharose dans les sirops simples du Codex. Thèse de Doctorat université (Pharmacie). Paris 1904.

— Journ. de Pharm. et de Chim. 1909, t. 30, p. 454.

Quincke. — Ueber die Eisentherapie, *Congrès fur innere med.* Wiesbaden 1895, p. 133-193.

Quinton (René). — L'eau de mer, milieu organique, Paris, 1904, (Masson, édit.).

Rabuteau. — Traité élémentaire de thérapeutique, 1884.

Ranzoli (Giuseppe). — Bollet. Chimic. Farm. fasc. 16, p. 610, et suiv.

Remington (P^r J. P.) — Unitated States Dispensary, 1896, p. 1328.

— Proceedings Penna. Pharm. Assoc., 1903, p. 113.

Répertoire de Pharmacie, V. 2 avril 1874.

Reynods. — Amer. Journ. of Pharmac. S. 4, vol. 49, p, 58

Ricord. — Bull. de thérapeutique 1840, p. 279.

— Gazette des hôpitaux, 1843, p. 44-45.

Robert. — Thèse de Doctorat en pharmacie, Montpellier, 1903, p. 62, 73, 87.

Roder. — Pharmaceutical Journal, 1896, p. 469.

— Pharmaceutische Zeitung 1896, n° 51, p. 402.

Rollet (D^r Maurice). — Médecins astrologues. Paris 1910.

Romme (D^r). — Presse médicale, 4 janvier 1905.

Royer. — Rundschau für die Interessen. 1883, n° 2, p. 28.

Rubel. — Apotheke Zeitung, 1895, p. 385.

Rupp (E.) — Archiv. der Pharmac., 1900, T. 238, p. 159-160

Russel et Schimmer. — Apotheke Zeitung, 1909, 24, p. 641

Russell (Richard). — Liber de Tabe glandulorum.

Ruttin. — Jahresberichte fur Pharm. 1891, p. 618.

Saranajeff et Antuschwitsch. — Journ. russ. Chem. Soc. 1893, p. 23.

Salzer (Th.) — Pharmazeutische Zeitung. 1891, vol. 36, p. 621.

Schimmer. — Apotheke Zeitung, 1909, 24, p. 641.

Schriftelg. der Pharmac. Centralh.

Sée. — Physiologie du fer, *Union médicale*, Paris 1888, 3^e S., p. 193-195.

Snow (Euclid). — Pharm. Journ. and Trans. 1902, t. I, p. 510.
Société médicale des hôpitaux, 21 octobre 1904.
Soubeiran. — Traité de Pharmacie, 1853.
— Sur les médications ferrugineuses *Bull. gén. de thérap.* 1855, p. 303-311.
Soulier. — Traité de thérapeutique, Paris 1892.
Spencer. — Pharm. Zeitung, 1892.
Squibb (Dr). — American Journ. of Pharmacy, 1859, p. 52.
— *Ibid.* — Mars 1888, p. 99.
Squire. — Annals of Phylosophy, May 1836, p. 79.
Stevignon. — Bull. de la Soc. Synd. de Pharm. de la Côte d'Or, n° 25, 1908, p. 41.
Stiles. — Pharmaceutical Journal 1906, I, p. 469.
Stone. — Chemical news, 70, p. 117.
Storck. — Pharmac. Zeitung, 1893, p. 322.
Sydenham. — Opera omnia medica, T. I.
Swart (H.) — Jahresberichte, 1881-1882, p. 744 .
Thomson (A.I.) — Pharm. Journ. and Trans. 1842, p, 44-48
Thum (John K.) — Pharmac. Journ. and Pharmacist 1910, vol. 85, p. 576.
Tilden. — Pharm. Journ. and Trans. 2e S. 1868, p. 320
Trousseau. — Cliniques Médicales (Leçons cliniques) Tome II, (1852).
Trousseau et Pidoux. — Traité de thérapeutique, 1875.
Union médicale, 1853.
Valentin. — Journ. général de médecine, t. CIV, p. 59.
Van Helmont. — Ortus medicinæ, Paradoxum V, 1652.
Van Swieten. — Commentaria in Herm. Boerhaave, Lugd. Dat. 174.
Velpeau. — Ann. de Chim. 1845.
Vésu. — Journ. de Pharm. et de chim. 3e S, T. 42, 1862, p. 338-339,
Volf. — Pharm. Post, 1898, p. 2.
Vulpius. — Pharm. Centralh. für Deutschland, 1892, p. 577-579.
Wackenroder. — Archiv. d. Pharm. 1839, LXIX, B. XIX R. 176.
Walker. — American Druggist, 1897, n° 5.
— Pharmaceutical Record, 1897, p. 141.

Wallace — Journal des connaissances medico-chirurgicales, T. IV, p. 116.
Weber. — *In* Gorup Besanez, 1880, II, 246.
Weinhold — Americ. Druggist and Pharmaceutical Record, 1902, p. 264.
Wells (P.) — Pharm. Journ. and Trans. 3e S. 1883, vol. 14, p. 82.
Weltzien C.)— Liebig's Annal. der Chem. und Pharm. 1886 vol. 138, p. 129.
Wepfer. — De medic. Chalybeatis Heidelbergæ 1711 (in Haller, Disputat ad morborum historiam, Lausannæ 1757).
West. — Amer. Journ. of Public Hygiene 19-1909. p. 228
Western Druggist, 1895.
Wyatt. — Chemist and Druggist, 1904, t. II, p. 993.
Yvon. — Manuel clinique de l'analyse des urines 1901, p. 208

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 5
INTRODUCTION 6
HISTORIQUE 9
— Le Fer 10
— L'Iode 20
— L'Iodure de Fer 26
ETUDE PHARMACOLOGIQUE 32
— de l'Iode 32
— du Fer 39
— du Fer pharmaceutique ou fer officinal.. 42
— de l'Eau 45
— des Iodures de fer 48
DES SOLUTÉS CONCENTRÉS D'IODURE FERREUX.... 53
DES SIROPS OFFICINAUX D'IODURE DE FER..... 59
— Nature de l'Excipient 59
— Modes de Préparations 63
— Titres des Préparations 75
— des Altérations 79
— des Procédés de Conservation 88
(a) Moyens physiques de conservation. 83
(b) Procédés chimiques de conservation 92
(c) Mécanisme d'action des « Agents Conservateurs » 106
RECHERCHES SPÉCIALES ET FORMULES PERSONNELLES 112
I Solutions concentrées 114
II Sirops préparés 117
III Nos Formules 121
SIROP DE GLUCOSE 122
SIROP D'IODURE DE FER FORT 123
SIROP D'IODURE DE FER FAIBLE 124
DES SIROPS D'IODURE DE FER COMPOSÉS 126
DES INCOMPATIBILITÉS..... 128

DES ESSAIS DU SIROP pour en déceler les impuretés et falsifications 131
DES DOSAGES et TITRAGES de l'Iodure de fer et du Sirop 135
EXPOSÉ PHYSIOLOGIQUE ET THÉRAPEUTIQUE 152
Absorption du fer 152
Assimilation du fer 156
Elimination du fer 159
MODE D'ACTION DE L'IODURE DE FER 167
(a) L'Elément fer 167
(b) L'Elément iode 175
EMPLOIS THÉRAPEUTIQUE DE L'IODURE DE FER 180
POSOLOGIE 187
CONCLUSIONS 188
1° Au point de vue CHIMIQUE 188
2° Au point de vue THÉRAPEUTIQUE 189
3° Au point de vue PHARMACOLOGIQUE 190
4° Au point de vue UROLOGIQUE 193
5° Au point de vue PROFESSIONNEL 193
BIBLIOGRAPHIE 195
TABLE DES MATIÈRES 207

IMPRIMERIE
V. GUIGLION
CANNES